UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1914 N°

THÈSE

POUR

le Doctorat en Médecine

Processus d'Hémolyse

et

Cirrhoses Pigmentaires

PAR

Louis-Emile-Jules LAURENT

Né le 13 Mai 1890, à Paris

Président : M. ALBERT ROBIN, *Professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE
OLLIER-HENRY
26, rue Monsieur-le-Prince, 26
1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT
Maladies des enfants	CHAUFFARD
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	HUTINEL
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GILBERT BALLET
Clinique des maladies du système nerveux	GAUCHER
Clinique chirurgicale	DEJERINE PIERRE DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LÉRI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LŒPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET ANDRÉ	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBÉ HENRI	MULON	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY.	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GRÉGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE, A MA MÈRE,

A MES PARENTS,

A MES AMIS.

51461

A Notre Maitre et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Albert Robin

Professeur de clinique thérapeutique
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'hôpital Beaujon
Commandeur de la Légion d'honneur

« En remerciant notre maître de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée, nous sommes heureux de lui dédier ce travail en hommage de reconnaissance pour l'instruction thérapeutique que nous avons acquise à ses leçons et dans son service de l'hôpital Beaujon. »

A Monsieur le Docteur Noel FIESSINGER

Ancien interne, lauréat des hôpitaux,
Ancien chef de clinique thérapeutique à la Faculté de médecine de Paris

Auprès duquel nous n'avons jamais trouvé qu'aimable accueil et bienveillant conseil. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour l'excellente année passée sous sa direction et pour toute la complaisance avec laquelle il a bien voulu être notre guide dans ce travail.

A Mes Maitres dans les Hopitaux

MM. les Docteurs

LAUNOIS, in memoriam.

GUINARD, in memoriam.

BARIÉ, médecin honoraire des hôpitaux.

POTHERAT, chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

DOLÉRIS, accoucheur de l'hôpital Saint-Antoine.

CAUSSADE, médecin de l'Hôtel-Dieu.

AVANT-PROPOS

C'est l'observation quotidienne d'un malade que nous avons pu suivre dans le service de notre maître M. le Professeur Albert Robin qui nous a conduit à étudier les travaux parus jusqu'alors sur les faits cliniques de sidérose et de mélanodermie et sur les recherches hématologiques qui ont accompagné ces travaux.

De nombreuses observations ont été déjà publiées sur cette question ; nous ne les rappellerons pas mais reproduirons seulement ici celles qu'accompagnent des examens hématologiques, complets à l'heure actuelle, pour nous permettre de faire l'étude critique du rôle possible des phénomènes d'hémolyse dans l'apparition des syndromes pigmentaires. Ces observations ainsi comprises sont encore peu nombreuses puisque nous n'avons pu en réunir que quatre dont une personnelle.

Nous plaçant donc à ce seul point de vue de l'Hémolyse nous comparerons les syndromes pigmentai-

res aux diverses sidéroses qui surviennent aux cours des états hémolytiques confirmés et verrons si une commune pathogénie ne s'applique pas à ceux-ci comme à ceux là. Nous adopterons le plan suivant :

Dans un 1er chapitre nous exposerons les cas où la sidérose viscérale est en rapport évident avec des processus de destruction sanguine : hémolyse expérimentale, anémie, ictères hémolytiques.

Dans un deuxième chapitre nous réunirons les faits de sidérose que n'accompagne pas une destruction sanguine *évidente :* sidéroses isolées semblant constituer une entité morbide, cirrhoses pigmentaires, diabète bonzé. Nous rapporterons les quatre observations récentes de diabète bronzé.

Nous consacrerons le troisième chapitre à l'Hématologie dans le diabète bronzé et verrons les conclusions que l'on peut tirer actuellement de l'examen du sang dans cette maladie.

L'exposé des différentes théories pathogéniques qui se sont successivement édifiées dans le but d'expliquer l'origine et le mécanisme de la sidérose et la discussion de ces théories fera l'objet du quatrième chapitre.

Dans un dernier enfin nous envisagerons les conclusions thérapeutiques que l'on peut proposer à l'heure actuelle.

CHAPITRE PREMIER

DESTRUCTION SANGUINE & SIDÉROSE

a) — Les Pigments dérivés de l'Hémoglobine
Le Pigment sidérosique ; sa nature.

La matière colorante du sang, l'hémoglobine, est un produit albuminoïde sur lequel est fixée une substance ferrugineuse. Cette hémoglobine incluse dans le stroma globulaire des hématies ne l'abandonne pas normalement. Son issue dans le sérum sanguin est un phénomène pathologique qui constitue l'hémolyse ou laquage du sang et qui peut aboutir à l'hémoglobinhémie.

C'est là un fait facile à constater quand la destruction globulaire est abondante : Le sérum recueilli après coagulation du sang ou mieux le plasma isolé complètement de ses globules par centrifugation prolongée d'une certaine quantité de sang reçue dans

du sérum oxalaté, présente une teinte qui varie du rose pâle au rouge vif. Mais si l'hémolyse est minime, il peut être nécessaire, pour déceler la présence d'hémoglobine dans le sérum, de recourir à un procédé plus sensible, tel que l'examen spectroscopique, de préférence à l'épreuve d'Adler à la benzidine ou à celle de Meyer à la phénolphtaléine, qui ont l'inconvénient de donner parfois un résultat positif en l'absence d'hémoglobine (réactions d'oxydases).

Quoiqu'il en soit du degré de l'hémoglobinhémie, l'un des caractères communs à tous les processus d'hémolyse, c'est de pouvoir aboutir à l'infiltration des tissus par un pigment directement dérivé de l'hémoglobine.

Perls, en 1867, établit le premier la nature ferrugineuse de ce pigment par la réaction du bleu de Prusse.

Mais c'est Quincke qui en fit les premières études expérimentales importantes (1876). Après avoir confirmé, par la réaction du sulfure de fer, la nature chimique du pigment, il nomma celui-ci « *sidérine* » et créa le terme de « *sidérose* » pour désigner les dépôts pigmentaires de sidérine.

A partir de cette époque se sont succédés de nombreux travaux, en France et à l'étranger, portant, les uns, sur l'hémolyse expérimentale, les autres sur l'anatomie pathologique. Nous ne retracerons pas l'histoire de ces travaux, qui est particulièrement bien exposée dans la thèse de Duvernay (Lyon 1905) et à laquelle nous renvoyons le lecteur.

Nous rappellerons seulement que la sidérine reçut successivement différents noms, celui *d'hémosidérine* par Neumann en 1889, celui de *pigment ocre* par Kelsch et Kiener la même année, celui de *rubigine* par Auscher et Lapicque en 1895. Ces différentes appellations correspondant au même corps, nous conserverons la première en date, celle de sidérine, donnée par Quincke.

La nature ferrugineuse de la sidérine étant nettement établie, il restait à chercher quelle était exactement la constitution chimique de ce corps. Auscher et Lapicque s'attachèrent à résoudre ce problème et en donnèrent en 1895 la solution précise. Ces auteurs ont pu isoler le pigment d'un foie où il se trouvait en particulière abondance et en faire une étude morphologique et chimique complète. Le produit qu'ils ont réussi à extraire à l'état de pureté est une poudre brune, insoluble dans l'eau, les alcalis et les acides organiques, mais soluble dans les acides minéraux. Elle donne les réactions spécifiques des sels de fer. Au point de vue chimique, c'est un hydrate de sesquioxyde de fer, ce qui, joint à la coloration rouge-brun, *rouillée,* de la poudre, justifie le terme de rubigine donné par les auteurs. Auscher et Lapicque signalent que bien qu'insoluble dans l'eau, la rubigine abandonne cependant à l'eau de lavage une certaine quantité de fer décelable par le sulfhydrate d'ammoniaque. Après un certain nombre de lavages successifs, cette partie soluble est éliminée et il ne passe plus rien dans l'eau.

L'hémoglobine ne donne pas seulement naissance au pigment ferrugineux. A côté ou à la place de ce dernier peuvent se former d'autres pigments qui ne donnent pas les réactions des sels de fer. Virchow, en 1847, découvre dans les épanchements sanguins, surtout au centre, l'un de ces pigments auquel il donne le nom « *d'hématoïdine* ». Quincke, vers 1876, décrit des « *pigments bruns* » qui ne donnent pas les réactions des sels de fer. Au même produit, Reklinghausen donne le nom *d'hémofuscine*. La constitution de ces différents corps est, sinon constamment semblable, toujours à peu près caractérisée par les mêmes propriétés : absence des réactions spécifiques du fer et coloration facile en bleu foncé par le violet de méthyle. On admet aujourd'hui que les pigments non ferrugineux ne dérivent pas de la sidérine, ainsi que cela était pensé il y a quelques années, mais naissent à côté d'elle, élaborés comme elle par les cellules.

Pour terminer l'exposition des pigments dérivés de l'hémoglobine, il reste à nommer le plus commun d'entr'eux, c'est la *bilirubine*, pigment normal non ferrugineux, secrété par la cellule hépatique saine. A côté d'elle et provenant de la même origine, il se fait aussi un pigment ferrugineux, mais celui-ci, normal, ne peut être décelé chimiquement dans le parenchyme du foie. Il est dissimulé, et s'oppose ainsi nettement au pigment sidérosique.

En résumé, l'hémoglobine suivant un cycle physiologique, donne de la bilirubine et du fer; suivant un

cycle pathologique, de la sidérine et de l'hématoïdine.

Nous terminerons ce qui a trait à la sidérine en rappelant que sa présence peut être facilement mise en évidence par deux réactions: La première, dite « *réaction de Perls* », consiste à traiter successivement la préparation par une solution de ferrocyanure de Potassium à 3 pour 100 pendant quelques minutes, et après lavage, par une solution faible d'acide chlorhydrique dans l'eau (1 à 2 pour 100). Il se fait du ferrocyanure de fer, ou bleu de Prusse, qui donne à la préparation une teinte bleu caractéristique. La seconde réaction est due à *Quincke* : elle consiste à traiter la coupe par du sulfhydrate d'ammoniaque qui colore en noir le pigment. Quelle que soit la technique choisie, il est utile de fixer préalablement les pièces, soit dans une solution de formol à 5 pour 100, soit dans le liquide de Bouin, soit dans le liquide de Telliesniczky ou bichromate acétique (Duvernay).

b) Hémolyse expérimentale. — Résultats cliniques et anatomo-pathologiques

L'hémolyse, condition nécessaire aux transformations de l'hémoglobine en sidérine, peut être obtenue expérimentalement de multiples façons. Les procédés les plus simples et qui ont été communément employés dans ce but, ont consisté:

Dans l'*injection intra-veineuse d'eau distillée* (Hayem) dans l'*intoxication par l'hydrogène arsénié* (Naunyn, Stadelmann, Minkowski).

Dans l'*intoxication par le sulfure de carbone* (Kiener et Engel).

Mais surtout dans *l'intoxication par la toluylène diamine* (Stadelmann, Engel et Kiener, Meunier, Biondi, Naunyn, Afanassiev, Lapicque et Vast, Widal, Abrami et Brulé. Vast, qui a particulièrement étudié cette question, emploie une dose de deux à six centigrammes par kilogramme d'animal, qu'il injecte dans une solution salée à 8 pour 100, soit dans le péritoine, soit mieux dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Enfin, un grand nombre d'autres produits chimiques ou biologiques ont été tour à tour employés, que nous citerons pour mémoire, à savoir : *les phénols* en général, (l'*acide phénique* et l'*acide pyrogallique* en particulier) ; la *solanine* et la *saponine*, à doses extrêmement faibles; divers produits dérivés de l'*aniline;* le *chloroforme* et l'*éther*, les *sels biliaires*, etc...

A côté de ces produits chimiques, la biologie nous en offre d'autres fort intéressants, nous voulons parler des *sérums hémolysants*. Büchner a montré que le sérum de certaines espèces animales était hémolysant pour des espèces étrangères et d'autant plus hémolysant que ces espèces différaient davantage entre elles au point de vue biologique. Le sérum d'anguille constitue ainsi le type des sérums hémolysants

pour les principaux animaux de laboratoire. Cette propriété est due à la présence d'une *hétérolysine*, sensibilisatrice spécifique des sérums hémolysants, produit thermostabile, qui n'agit qu'en présence d'un autre produit thermolabile, le complément, ce dernier existant presque toujours dans le plasma. Comme ce complément est détruit à 56°, le chauffage à cette température d'un sérum hémolysant prive celui-ci de ses propriétés hémolysantes, mais il demeure réactivable par n'importe quel sérum frais, renfermant du complément. A côté de ces sérums hémolysants naturels, il faut placer les *sérums hémolysants artificiels* provenant d'animaux « préparés » qui ont d'ailleurs tous les caractères des précédents.

De ces produits biologiques, il faut rapprocher encore les *venins*. En 1902, Flexner et Noguchi d'une part, Calmette d'autre part, montrent que le venin de certains serpents, particulièrement du cobra, est hémolysant pour diverses espèces animales, à condition que le venin agisse sur les globules rouges en présence de leur sérum respectif, ce sérum renfermant une substance activante qui en l'espèce est un lipoïde : (lécithine, acides gras, savons.)

Quelle que soit la technique employée, le résultat est le même. Une plus ou moins grande partie de l'hémoglobine abandonne les globules rouges et se dissout dans le sérum. Il y a hémoglobinhémie. Que va devenir cette hémoglobine.

Avant de répondre à cette question, nous rappellerons ce qui se passe plus simplement et d'une façon

plus nettement constatable quand une certaine quantité d'hémoglobine est mise en liberté, non dans la circulation, mais dans l'épaisseur même d'un tissu, tel que le tissu musculaire ou le tissu cellulaire sous-cutané. C'est en effet à ce sujet que parurent les premiers travaux sur les transformations que subit l'hémoglobine détruite (Virchow, 1843.)

L'extravasat sanguin qui constitue l'ecchymose, est le siège, depuis le moment de sa formation jusqu'à sa disparition, d'un processus de destruction et de transformation de l'hémoglobine, qu'on peut en tous points rapprocher de ce qui se passe dans l'économie, lorsqu'il y a hémolyse intravasculaire. Au niveau du foyer hémorragique en effet, la coloration d'abord noirâtre, demeure quelques jours invariable; puis, peu à peu, par suite de modifications sur lesquelles nous reviendrons, prend successivement une teinte bleuâtre, puis verdâtre, pour pâlir petit à petit, passer au jaune et disparaître enfin vers le vingtième jour, la résorption se faisant de la périphérie vers le centre et étant par suite d'autant plus longue que l'épanchement est plus abondant et plus étendu.

Les modifications de coloration traduisent les modifications chimiques de l'hémoglobine in situ. Celle-ci se dédouble en effet en deux produits, l'un albumineux, l'autre ferrugineux, réparti surtout à la périphérie de l'ecchymose, qui selon le degré d'oxydation est de l'*hémochromogène* ou de l'*hématine*. Qu'il s'agisse, au reste, de l'un ou l'autre de ces deux pro-

duits ferrugineux, il suffit d'en isoler le fer pour que le reste de la molécule constitue la *bilirubine*.

Or, cette séparation de bilirubine et en fer, qu'on peut réaliser sans peine in vitro, s'accomplit constamment dans l'organisme, mais semble vraisemblablement s'accomplir, *surtout dans le foie*, sous l'influence de l'activité cellulaire de cet organe. Toutefois, si le processus de biligénie est avant tout un phénomène hépatique, il est démontré aujourd'hui qu'on peut observer des phénomènes de *biligénie locale*, à l'occasion d'hémorragies diverses, particulièrement étudiés dans les séreuses pleurale et méningée (Guillain et J. Troisier; Widal et Joltrain; Follet et Chevrel). En quoi consiste le processus? Pour Guillain et J. Troisier, voici la succession des faits : une extravasation globulaire quelconque, dans le cas présent l'hématome sous-cutané, étant produite, l'organisme fabrique des anticorps hématiques, des hémolysines, qui se fixent sur les globules rouges et les fragilisent en modifiant les propriétés osmotiques de leur paroi. L'hémoglobine sort du globule à la faveur de cette modification et ainsi peu à peu les hématies se désagrègent. L'hémoglobine libérée est alors apte à subir les influences oxydantes, peut-être dûes à une prolongation de l'action de l'hémolysine, qui vont opérer sa transformation en bilirubine et en urobiline : apparaissent de la sorte des granulations jaunes verdâtres qui donnent successivement à l'ecchymose les colorations rappelant celle de la réaction de Gmelin. A côté de celles-ci on trouve d'autres

granulations noires ferrugineuses, les *mélanines*. « La bilirubine apparaît ainsi comme un premier pigment dérivé de l'hémoglobine et l'urobiline comme un pigment plus dégradé de ce même corps. » Guillain et Troisier. Les mélanines représentent le reste de la molécule hémoglobique dont s'est détachée la bilirubine.

En résumé l'ecchymose est le siège d'un *ictère hémolytique local*. Guillain et J. Troisier se demandent si un ictère hémolytique local est capable d'amener un ictère hémolytique généralisé et à ce sujet rapportent plusieurs cas de pneumonie avec uribilinémie, bilirubinémie, subictère, urobilinurie et polycholie fécale dans lesquels le foyer pneumonique serait le siège de la destruction globulaire, mais ils ne concluent pas en raison des lésions hépatiques qui peuvent accompagner la septicémie. Ils ont aussi rapporté un autre cas plus net dû à Gougerot et Salin, dans lequel on observa parallèlement un ictère hémolytique local accompagné de subictère généralisé.

Quoiqu'il en soit, cette dissociation de l'hémoglobine en fer et bilirubine constitue l'une des plus importantes fonctions du foie. C'est aux dépens des globules rouges usés dans l'économie, de ceux détruits par la rate et par le foie lui-même que s'opère cette transformation, qui aboutit finalement à l'élaboration d'une partie de la bile et à la mise en réserve d'une certaine quantité de fer. Dastre, en 1897, expose la part du foie dans cette partie du cycle du

fer et crée le terme de *fonction martiale* pour en exprimer l'importance. Nous n'insisterons pas ici sur le rôle ultérieur de ce fer accumulé dans le foie.

Mais si le foie apparaît ainsi de prime abord comme l'organe préposé à l'utilisation et à l'élimination des globules rouges usés normalement dans l'économie, il semble naturel que ce soit lui également qui assume la fonction d'utiliser et de transformer ceux qui ont été détruits en excès, par une cause quelconque expérimentale ou pathologique. C'est ce qu'on a cherché à élucider par l'expérience et nous allons voir maintenant quels sont les faits que l'on observe consécutivement à la production d'hémolyse expérimentale, nous réservant de discuter ultérieurement les théories pathogéniques étayées sur ces faits.

Qu'il s'agisse d'une hémolyse expérimentale par l'un des procédés que nous avons précédemment signalés, ou que l'on injecte dans les veines du sang défibriné ou de l'hémoglobine dissoute, les conséquences cliniques et anatomo-pathologiques sont les mêmes et ne dépendent que de l'abondance de l'hémoglobine détruite ou de l'hémoglobine injectée.

Les nombreuses expériences entreprises, tant en France qu'à l'étranger, ont abouti, sur ce point, à des résultats absolument concordants et nous nous contenterons, avant d'exposer ces résultats, de signaler les principaux articles où la question a été traitée et que nous avons pu consulter, sans entrer dans le détail pour chacun d'eux :

Ce sont, en France: les travaux de Hayem qui employa successivement les injections intra-veineuses d'eau distillée, puis l'injection de sang défibriné. Ce sont ensuite les travaux de Widal, Abrami et Brulé, ceux de Chauffard et Fiessinger, qui employèrent les injections péritonéales de toluylène-diamine. On peut enfin consulter les articles de Lesné et Ravaut (1901), de Lapicque et Vast (1897), le chapitre consacré à ce sujet dans le traité des maladies du foie de Castaigne et Chiray (p. 830), la thèse de Duvernay (Lyon, 1905), etc..

Enfin les recherches expérimentales ont été nombreuses aussi à l'étranger et nous rappellerons particulièrement celles de : Stadelmann avec l'hydrogène arsénié, celles d'Engel et Kiener (1887), d'Afanassiev, de Smiedeberg, de Naunyn (1886), qui employèrent presque tous la toluylène-diamine, celles de Quincke et Schurig qui ont surtout employé les injections d'hémoglobine dissoute.

Voyons donc ces résultats et envisageons successivement les cas où la quantité d'hémoglobine mise en liberté est minime, ceux où elle est massive et brutale, ceux enfin où, sans être très abondante, elle est longtemps continuée.

La mise en liberté d'une *petite quantité d'hémoglobine* non répétée ne produit pas de troubles marqués; on observe seulement une légère exagération de la sécrétion biliaire, un certain degré d'*hypercholie*, mais les urines restent normales.

Que la quantité d'hémoglobine *augmente*, il y aura

encore hypercholie, car c'est toujours le premier phénomène de défense qui apparaît, mais à l'hypercholie pourra s'ajouter la formation d'un pigment voisin de la bilirubine, mais anormal et toujours pathologique, l'*urobiline*. A la faveur de l'hypercholie et de l'épaississement de la bile, l'urobiline est résorbée et passe dans le sang puis dans les urines. L'*urobilinurie* marque ainsi la première étape dans l'insuffisance du foie.

Qu'on augmente encore l'effort qu'on demande au foie et qu'on provoque une *destruction d'hémoglobine très abondante*, l'insuffisance ne se manifestera plus seulement par l'hypercholie avec urobilinurie. L'intensité même de l'hypercholie engendrera de la stase biliaire, la résorption partielle de la bile et successivement la cholémie puis la *cholurie*. Ainsi apparaîtra un véritable ictère par rétention.

Ce stade enfin pourra être dépassé et cette fois ce sera l'hémoglobine en nature qui passera ainsi non transformée dans les urines, après être passée ou non par le foie. L'*hémoglobinurie* se surajoutant ainsi à l'urobilinurie et à la cholurie traduit l'insuffisance hépatique complète et ne s'observe que dans les destructions sanguines extrêmement abondantes comme nous le verrons ultérieurement. Si la destruction sanguine en même temps qu'abondante est brutale et massive, l'hémoglobinurie peut même être le seul résultat constatable en dehors de tout dépôt ferrugineux et de tout phénomène de biligénie. Nous aurons un exemple typique de cette condition avec

l'hémoglobinurie paroxystique essentielle, ainsi que nous le signalerons à la fin de ce chapitre.

Voilà les faits cliniques; voyons maintenant à quoi ils correspondent au point de vue anatomo-pathologique.

Les signes macroscopiques ont peu d'intérêt: On constate une infiltration générale de tous les tissus par la bile. Tous les viscères sont *congestionnés*, particulièrement le foie et la rate. Le foie est gros, jaunâtre et mou. La rate hypertrophiée et gorgée de sang est friable. Les autres viscères, sauf la congestion, ne présentent en général que des lésions histologiques.

Microscopiquement, on constate l'infiltration des tissus et des parenchymes par un pigment brunâtre qui prend avec facilité la coloration ferrique, c'est de la *sidérine*. Il y a sidérose viscérale généralisée, mais avec une prédominance extrêmement marquée pour le foie et la rate. Dans les autres organes la pigmentation est plus discrète et peut même être absente si le processus d'hémolyse évolue depuis peu. On peut toutefois constater l'existence de sidérine dans les ganglions lymphatiques, dans les reins, dans le pancréas et dans les glandes salivaires. Les téguments externes restent indemnes.

Les examens hématologiques permettent de rencontrer du pigment dans le sérum, ce qui est très rare, et dans les globules blancs.

Il y a anémie globulaire plus ou moins marquée, selon le degré de l'intoxication. Par contre on trouve

de la lymphocytose. L'épreuve de la résistance globulaire dans des solutions hypochlorurées montre toujours une diminution de celle-ci.

A ces différentes lésions, presque constantes, s'ajoute, surtout dans les cas d'intoxication intense par la toluylènediamine, une dégénérescence graisseuse du foie, avec lésions dégénératives des noyaux (Noël Fiessinger). Les cellules dégénérées sont moins pigmentées que les cellules saines.

Voici donc les faits: Après une hémolyse expérimentale, cliniquement on constate des signes d'hyperbiligénie, anatomiquement une infiltration pigmentaire des organes et particulièrement du foie. Mais tandis que de ces signes les premiers sont très précoces, les seconds n'apparaissent qu'après une certaine durée des phénomènes hémolytiques.

Après avoir ainsi montré l'enchaînement de ces deux faits, hémolyse expérimentale et sidérose, nous allons voir maintenant quels sont les résultats des hémolyses pathologiques spontanées dans les différents états morbides qui s'accompagnent de destruction globulaire et en premier lieu dans les anémies.

c) — Anémies et Sidérose

Pour qu'une anémie puisse être facteur de sidérose il faut que la destruction sanguine soit à la fois abondante et durable. Ce fait, relativement rare, est réali-

sé dans un certain nombre de circonstances qui créent de la sorte un état pathologique à pronostic grave, très souvent même fatal, auquel on donne pour cette raison le nom d'anémie pernicieuse.

Ces faits d'étiologie disparate sont cependant unis par un caractère commun, c'est leur formule sanguine. Aussi, sans nous attarder à énumérer les facteurs d'anémie pernicieuse ni les signes cliniques, qui ne sont que l'exagération des symptômes des anémies banales, allons-nous d'emblée exposer les caractères hématologiques qui permettent de diagnostiquer le syndrome :

Le sang obtenu par piqûre au doigt est pâle, très fluide, souvent reconnaissable à première vue. La coagulation se fait à peu près dans le temps normal, mais elle se fait mal. Le caillot se rétracte incomplètement, souvent même pas du tout, si bien qu'il n'en exsude qu'une très petite quantité de sérum.

A l'examen microscopique, le premier signe contestable, c'est l'extrême diminution du nombre des globules rouges qui peut tomber à un million et même moins.

Les hématies sont souvent *déformées ;* on en décrit de nombreux types, en fuseaux, en raquette, en bâtonnets. Ces déformations sont parfois telles qu'elles ont donné lieu à des erreurs de diagnostic et qu'elles ont pu être décrites comme des corps étrangers.

Leur diamètre est variable, tantôt augmenté (*macrocytes*), tantôt diminué (*microcytes*). Beaucoup de globules rouges sont *nucléés*, ce qui, joint à la consta-

tation fréquente de *myélocytes*, traduit l'effort médullaire dans la réparation sanguine. Aussi, Vaquez considère-t-il la présence de ces myélocytes comme un facteur de pronostic plus favorable.

La résistance globulaire est ordinairement normale, mais elle peut être légèrement diminuée (Veyrassat, Troisier). On a d'ailleurs signalé assez fréquemment dans le sérum la présence d'*autolysines* et d'*isolysines* (Chauffard et Troisier). La résistance globulaire par la méthode des hématies déplasmatisées, a été peu recherchée par les auteurs, sauf par Ehné et Alexeief, qui ont publié en 1908 à la société de Biologie un travail à ce sujet dans lequel ils étudient trois cas d'anémie pernicieuse où la résistance des hématies déplasmatisées a été trouvée diminuée. Malgré tout la résistance globulaire normale est un fait de règle au cours de l'anémie pernicieuse et c'est d'ailleurs là comme nous le verrons plus tard un signe distinctif capital entre cette affection et les ictères hémolytiques. Brûlé, après examen de sang de nombreux malades atteints d'anémies graves, n'a pas constaté de fragilité globulaire.

L'hémoglobine totale est naturellement très considérablement diminuée et sa valeur peut tomber au dixième de sa valeur normale (Bergé). Mais il y a par contre *augmentation de la valeur globulaire*, le taux de celle-ci, par rapport aux globules normaux, dépassant souvant l'unité. Donc, à l'inverse de ce que l'on observe dans la chlorose, le nombre des hématies s'abaisse plus que le taux de l'hémoglobine dans l'a-

némie pernicieuse. Quant au sérum, on peut, dans certains cas, y déceler la présence d'hémolysines. Mais l'hémoglobinhémie fait défaut, la destruction globulaire se faisant vraisemblablement dans les viscères. Il n'y a pas de coloration ictérique appréciable.

Tels sont les caractères hématologiques capitaux qu'on retrouve dans presque toutes les observations; à titre d'exemple, voici les signes hématologiques recueillis dans deux observations d'anémie pernicieuse par MM. Chalier et Nové-Josserand, et présentées par Gley à la Société de Biologie :

Obs. I.
- Globules rouges : 837.000.
- V. G. : 0,83.
- Résist. glob. : légèrement diminuée.
- Antolysines et isolysines.

Obs. II.
- Globules rouges : 995.000.
- Valeur globulaire : 1.
- Résistance globulaire : diminuée.
- On ne signale pas d'hémolysines.

Evoluant de la sorte, on comprend facilement que l'anémie pernicieuse réalise au mieux une destruction lente et progressive de globules rouges et une mise en liberté continue d'hémoglobine et fournisse un matériel de destruction sanguine des plus favorables à l'évolution d'une sidérose.

Voyons donc maintenant quels sont les signes anatomo-pathologiques qui se sont développés à la faveur de cette déglobulisation intense. La première chose qui frappe à l'autopsie, c'est l'état exsangue et lavé

du cadavre, qui se retrouve au niveau de tous les tissus et de tous les viscères. Malgré cette anémie viscérale, on constate la présence d'hémorragies nombreuses, disséminées : dans les muqueuses, surtout digestives, dans les séreuses, dans le myocarde, dans les organes hématopoiétiques ; les surcharges graisseuses viscérales sont communes et atteignent avec prédilection le foie. La moelle osseuse devient rouge vif et s'emplit d'hématoblastes nucléés, prenant ainsi les caractères de la moelle embryonnaire.

La rate est hypertrophiée et friable, les ganglions également augmentés de volume. Le foie est gros, pâle et infiltré de graisse : nous y reviendrons tout à l'heure. Signalons seulement encore la dégénérescence graisseuse et l'atrophie des glandes gastriques et intestinales, qui en raison de sa fréquence, a été mise en avant dans l'étiologie de la maladie par beaucoup d'auteurs.

Voilà les lésions banales. Reste la lésion capitale, qui nous intéresse particulièrement, la *sidérose.* Celle-ci existe dans tous les cas, mais elle atteint des degrés variables, en rapport d'une part avec la cause de l'anémie, d'autre part avec la durée pendant laquelle celle-ci a évolué, certaines anémies durant des mois, tandis que d'autres ont une terminaison fatale en quelques semaines. En outre il faut faire intervenir un troisième facteur, mis en évidence par Quincke, c'est une prédisposition cellulaire individuelle grâce à laquelle telle anémie aboutira à une sidérose extrêmement intense et telle autre d'allure

clinique aussi grave, aboutira à une sidérose insignifiante.

Quoiqu'il en soit, intense ou discrète, la sidérose existe dans tous les organes. Elle prédomine d'une façon constante dans le foie et l'on peut juger de son importance si l'on se souvient que normalement le foie renferme environ 0,075 pour 100 de fer dans son parenchyme, alors que dans certaines anémies ce chiffre a pu atteindre 1, 1,50 et même 2 pour 100. Quant au siège du pigment, les coupes histologiques montrent qu'il est *intra-cellulaire* et Duvernay insiste sur ce fait, déjà signalé par d'autres auteurs, que tandis que la dégénérescence graisseuse s'accumule dans les cellules centrales du lobule, c'est au contraire dans les cellules périphériques que se développe la sidérose.

Les autres viscères, rate et ganglions, pancréas, reins et la moelle osseuse sont également pigmentés, mais cette pigmentation est toujours beaucoup plus discrète que dans le foie et manque même souvent totalement, surtout dans les reins. Voici les chiffres donnés par Chalier dans les deux observations précitées :

Obs. I.	Pour 1.000 gr. d'organes frais :	rate 0,367.
	— —	foie 0,269.
	— —	reins 0,167.
Obs. II.	Pour 1.000 gr. d'organes frais :	rate 0,522.
	— —	foie l. d. 1,175.
	— —	l. g. 0,940.
	— —	reins 0,313.
	— —	surrénales 0,070.

Obs. II (*suite*)

Pour 1.000 gr. d'organes frais :		thyr. 0,060.
—	—	ganglions 0,081.
—	—	pancréas : traces.
—	—	peau du ventre et
—	—	du scrotum, tra-
—	—	ces.

Voici donc une affection, l'anémie pernicieuse, qui s'accompagne d'une destruction sanguine, dont le mécanisme d'ailleurs importe peu, mais qui aboutit d'une façon constante à ce fait : l'hémosidérose viscérale généralisée avec prédominance hépatique. Dans ce cas, comme dans les hémolyses expérimentales, on n'observe pas de sidérose cutanée, pas de pigmentation des muqueuses. Mais, par contre, nous avons vu en étudiant l'hémolyse expérimentale que le sort de l'hémoglobine détruite et par suite les phénomènes extérieurs dépendent de l'abondance de la destruction sanguine et des caractères de celle-ci : tandis qu'une hémolyse légère s'accompagne seulement d'hypercholie passagère sans phénomènes urinaires, une hémolyse intense entraîne de l'urobilinurie, de l'ictère et de la cholurie, l'un et l'autre cas étant d'ailleurs réunis par un phénomène commun d'intensité variable, la sidérose viscérale. *L'anémie pernicieuse est le résultat d'une destruction abondante d'hémoglobine, mais cette destruction est lente et le foie a le temps de remplir sa fonction martiale sans manifester extérieurement son insuffisance.* Aussi n'observe-t-on pas dans ces cas, d'ictère, ni de cholurie, tout au moins cliniquement. Les phéno-

mènes d'hyperbiligénie n'en existent pas moins et il faut d'ailleurs noter que la présence de bilirubine dans le plasma a été mise en évidence par Ladislas Syllaba (1904) et par Chauffard et Lœderich (1906) qui ont décrit une *forme ictérique de l'anémie pernicieuse* où l'intensité même de l'ictère peut masquer le syndrome anémique. Mais il n'en reste pas moins que les phénomènes de biligénie et d'hypercholie passent à l'arrière plan et que l'anémie pernicieuse se rapproche surtout des cas expérimentaux, où la destruction sanguine est peu abondante.

Les phénomènes d'hypercholie sont plus affaire d'intensité d'hémoglobinhémie; les phénomènes de sidérose plus affaire de durée.

Aussi allons-nous opposer maintenant à l'anémie pernicieuse, des syndromes morbides où les phénomènes d'hypercholie vont occuper une place prépondérante. C'est le groupe des ictères hémolytiques.

d) — Ictères hémolytiques et Sidérose

Sous le nom d'*ictères hémolytiques* on doit entendre des ictères apparaissant consécutivement à des phénomènes d'hémolyse, ces derniers étant eux-mêmes liés à un état particulier de fragilité globulaire. On en décrit deux formes, l'une *congénitale* et souvent héréditaire établie par Minkowski et Chauffard,

l'autre *acquise* exposée par Widal et Abrami. De ces ictères qui constitueraient les ictères hémolytiques vrais, on a isolé un deuxième groupe sous le nom d'ictères hémolysiniques, dans lequel on peut constater la présence d'hémolysines libres dans le sérum et qui sont infiniment plus rares. Nous reviendrons plus loin sur cette distinction.

Quelle que soit la forme clinique, ce syndrome morbide est caractérisé par quelques signes cliniques constants :

L'*ictère*, sujet d'ailleurs à fluctuations à l'occasion de causes plus ou moins déterminées : embarras gastrique, émotions, fatigues, etc.

Le syndrome urinaire constitué par l'*urobilinurie sans cholurie ;*

L'absence de décoloration des matières fécales qui sont au contraire quelquefois hypercolorées par *pléiochromie ;*

Et enfin la *splénomégalie.*

Restent les signes hématologiques : ils sont capitaux et comme ils ont une relation directe avec les phénomènes de sidérose, ce sont eux que nous devons particulièrement exposer :

Il y a tout d'abord anémie globulaire d'intensité variable, mais en général très prononcée. Le chiffre des globules rouges descend souvent à deux millions, un million, et même moins. On y constate de la *polychromatophilie* et de l'*anisocytose*, le diamètre moyen des hématies étant diminué dans les ictères congénitaux et augmenté dans les ictères acquis. Il est

enfin à peu près constant de rencontrer des *hématies nucléées*, des *myélocytes* et des *hématies granuleuses* dans la proportion de 10 à 30 pour 100. Chauffard a montré que *la résistance globulaire tant dans le sang total que dans les globules déplasmatisées, est toujours diminuée,* fait capital qui s'oppose à ce qu'on observe dans la majorité des autres ictères, à savoir l'augmentation de la résistance globulaire ; le début de l'hémolyse se fait couramment vers 0,60 au lieu de 0,44, 0,42 chiffre normal. Cette hyporésistance des globules rouges est signalée dans toutes les observations. Il peut dans certains cas cependant se faire que la diminution de résistance ne se décèle que dans les hématies déplasmatisées, fait dû à une véritable propriété antihémolysante acquise par le plasma des ictères hémolytiques (Guillain et Troisier). La diminution de résistance n'en existe pas moins et Widal, Abrami et Brulé ont montré que les globules rouges de certains ictères hémolytiques sont plus facilement hémolysés que des globules rouges témoins par des substances hémolysantes telles que certains sérums expérimentaux.

L'*auto-agglutination* des hématies ne s'observe que dans la forme acquise.

Le nombre des globules blancs est normal ou légèrement augmenté sans modification importante de la formule leucocytaire.

Quant au sérum, il renferme des pigments biliaires et généralement peu ou pas d'urobiline, à l'inverse, des urines dans lesquelles on trouve de l'urobiline à

l'exclusion de la bilirubine. Cependant, J. Troisier, par la méthode de Grigaut, a constaté la présence de l'urobiline dans le sérum de deux malades atteints d'ictère hémolytique congénital et dans un cas d'anémie pernicieuse avec ictère hémolytique. Le fait a été confirmé d'autre part par plusieurs auteurs, notamment par Chauffard et Vincent, dans un cas d'ictère hémolysinique et par Mouisset, Chalier et Nové-Josserand dans un cas d'ictère hémolytique avec fragilité globulaire.

Tous les ictères hémolytiques peuvent présenter de l'urobilinémie, à côté de la bilirubinémie (Troisier et Guillain).

Il n'existe pas, dans le plasma, de sels biliaires, d'où l'absence de signes d'intoxication biliaire : (bradycardie, xanthélasma, prurit, etc...)

Il n'existe pas d'hémolysines décelables dans le sérum des ictères hémolytiques vrais, mais pour beaucoup d'auteurs, en particulier pour Guillain et Jean Troisier (Congrès, Lyon 1910), « La recherche dans le sérum d'une auto-hémolysine ou d'une iso-hémolysine est le plus habituellement négative; mais si l'on ne constate pas d'hémolysines libres, c'est que vraisemblablement les hémolysines sont fixées sur les globules rouges, qui de ce fait sont devenus fragiles.» Ils ajoutent un peu plus loin : « D'après cette conception, il y aurait, conformément aux idées de M. Nolf une unité complète dans les processus hémolytiques. La première phase de l'hémolyse consiste dans la production d'hémolysine par l'organisme, la seconde dans

la fixation de cette hémolysine sur les hématies qui deviennent fragiles. C'est la première de ces phases que l'on observe dans les ictères hémolysiniques et la seconde dans l'ictère hémolytique. »

Enfin, quoi qu'il en soit, au point de vue pathologique, malgré la destruction globulaire évidente qui se manifeste autant par la diminution du nombre des hématies que par la réaction défensive de la moelle, on n'a pas mis en évidence l'hémoglobinhémie. Il n'en reste pas moins que des globules rouges sont détruits quelque part dans l'économie, et que ce soit dans le sang circulant, dans le foie ou dans la rate, de l'hémoglobine est libérée; l'anatomie pathologique va nous montrer le sort de cette hémoglobine.

Bien que les autopsies d'ictère hémolytique aient été relativement rares jusqu'ici, puisqu'il n'en existe guère qu'une vingtaine de cas publiés complètement en France, il est cependant facile d'en isoler les caractères capitaux au point de vue qui nous intéresse :

Nous ne relaterons pas chacune de ces observations séparément, d'autant que celles-ci, à quelques détails près, sont absolument concordantes. Nous rappellerons seulement que les principales que l'on peut consulter à ce sujet sont celles de Minkowski (1900), de Castaigne (1907), de Vaquez et Aubertin (1908), d'Œttinger (1908), de Chalier (1909), de Gandy et Brûlé (1909), de Widal et Joltrain (1909).

Les observations anatomo-pathologiques de toutes ces autopsies ont porté surtout sur la rate, le foie et la moelle osseuse.

La *rate* est en général volumineuse : 575 grammes dans l'observation d'Œttinger, 650 dans celle de Chalier, 750 dans un cas de Gandy et Brûlé, 850 gr. dans le cas d'Aubertin. Molle et friable, elle est très congestionnée et cette congestion revêt un caractère très particulier bien décrit pour la première fois par Gauckler en 1908. Tandis que dans les rates congestives banales, c'est aux dépens des sinus qui se gonflent et se remplissent de globules rouges que se produit l'hypertrophie splénique, dans les rates d'ictère hémolytique, au contraire, c'est dans le tissu conjonctif réticulé très fin qui sépare ces sinus, c'est-à-dire *dans les cordons de Billroth* que s'accumulent les hématies, les sinus eux-mêmes n'étant que moyennement dilatés. Par contre, c'est dans les parois de ces derniers qu'on rencontre en général de nombreux macrophages, bourrés de pigment ocre, tandis qu'on n'en trouve que fort peu dans les sinus (Œttinger, Chalier, Brûlé). En outre, la rate est surchargée de *pigment ferrique*, ce pigment étant surtout accumulé dans les cellules endothéliales (Vaquez, Aubertin et Giroux). Pour ces mêmes auteurs, la rate est pauvre en corpuscules de Malpighi.

Le foie, contrairement à la rate, est presque toujours normal, du moins dans sa structure histologique. Les voies biliaires ne présentent pas d'angiocholite. Il n'y a pas de cirrhose et l'hypertrophie, quand elle existe, est peu marquée, bien que dans l'observation de Le Gendre et Brûlé, le foie pesât 1900 grammes. Les deux seules lésions qui furent observées par

tous les auteurs d'une façon constante, sont la *congestion* et la *surcharge pigmentaire.* Les capillaires dilatés dissocient plus ou moins les travées de cellules hépatiques qui sont elles-mêmes remplies de pigment ocre, surtout dans la partie centrale du lobule.

Quant à la *moelle osseuse,* « elle se montre toujours au cours des ictères hémolytiques en pleine reviviscence; non seulement au niveau des côtes et du sternum, mais encore au niveau de la diaphyse des os longs elle présente l'aspect fœtal : les hématies nucléées et les myélocytes y abondent. » (Brûlé, Thèse 1909).

Voilà donc les principales lésions. Ajoutons que la pigmentation ferrugineuse existe aussi dans le rein où elle prédomine surtout dans l'épithélium des tubes contournés, et qu'elle a été également signalée avec une moindre fréquence dans les autres organes. La sidérose, souvent très intense, est cependant parfois discrète, et Brûlé, dans sa thèse, dit même l'avoir vu manquer complètement. Le fait, en tous cas, doit être exceptionnel, car elle a été signalée par la plupart des auteurs. Elle n'a, par contre, jamais été signalée au niveau de la peau, ni des muqueuses.

En résumé, l'étude clinique et anatomo-pathologique, se complètent pour montrer clairement le sort de l'hémoglobine détruite : *Une partie donne naissance au pigment ferrugineux, l'autre à l'ictère par bilirubinémie avec hypercholie biliaire.*

On n'observe cliniquement, au cours des ictères hémolytiques, ni signes d'insuffisance hépatique, ni signes de rétention biliaire et anatomiquement ni cir-

rhose, ni angiocholite, ni obstacle dans les voies biliaires extra-hépatiques, en un mot rien qui puisse expliquer l'ictère, en dehors de l'hémolyse. Si d'ailleurs l'ictère était d'origine hépatique, pourquoi ne trouverait-on pas de sels biliaires dans le sérum ?

On trouve une confirmation des rapports étroits qui existent entre l'ictère et la destruction globulaire dans ce fait que le syndrome anémique, qui se surajoute à l'ictère d'une façon constante, le domine quelquefois et qu'inversement on a signalé des cas d'anémies pernicieuses où l'ictère était cliniquement constatable. D'ailleurs, les formes intermédiaires entre ces deux maladies s'observent et plus d'un point commun les relient l'une à l'autre, tant cliniques qu'hématologiques et anatomiques. On peut rapporter à ce sujet une observation intéressante de MM. Chauffard et J. Troisier, concernant un cas d'ictère hémolytique chez une femme dont le fils avait une splénomégalie avec anémie sans ictère et chez qui il existait de la fragilité globulaire et des hématies granuleuses. MM. Chauffard et Troisier pensent que leur malade présentera de l'ictère le jour où l'élimination biliaire sera insuffisante pour évacuer la production considérable de déchets pigmentaires dus à l'hémolyse splénique.

Si en général les anémies pernicieuses ne s'accompagnent pas de fragilité globulaire, plusieurs cas ont été cependant publiés, qu'on peut retrouver dans la thèse de Brûlé et dans le rapport de MM. Guillain et J. Troisier (Congrès de Lyon 1910), où celle-ci avait

été notée. Seul l'ictère franc manquait pour qu'on en fit un ictère hémolytique, mais nous avons vu que si cliniquement l'ictère ne se manifeste pas, il est possible néanmoins de déceler la présence de bilirubine en petite quantité dans le sérum. Nous avons vu d'autre part dans l'une et l'autre maladie la constance des phénomènes de sidérose viscérale. Ces faits suffisent à rapprocher singulièrement les deux affections. Maintenant, pourquoi, dans un cas la destruction hémoglobique donne-t-elle seulement de la sidérose, dans l'autre de la sidérose et de l'ictère, avec une telle différence de pronostic pour l'une et l'autre maladie? Cela tient à ce que *dans l'anémie pernicieuse, il y a plus d'insuffisance hématopoiétique que d'hémolyse, tandis que dans les ictères hémolytiques l'hémolyse occupe le premier plan et la réaction hématopoiétique bien qu'imparfaite est cependant relativement suffisante.*

e) — Autres facteurs de Sidérose

Nous venons de voir les principaux facteurs de sidérose. Aussi nous ne ferons que signaler en quelques mots les cas disparates et plus rares où l'on peut constater une sidérose viscérale.

Dans les *cachexies* diverses, particulièrement dans la *cachexie cancéreuse*, celle-ci a été maintes fois signalée et est vraisemblablement en rapport avec la présence dans le sérum des cancéreux d'isolysines, si-

gnalées surtout par plusieurs auteurs américains dans des cas récents.

Le *paludisme* a fourni également d'assez nombreux cas de pigmentation ferrugineuse intense des viscères, ce qui cadre bien avec avec l'action globulicide manifeste de l'hématozoaire de Laveran. On a d'ailleurs signalé des cas d'ictères hémolytiques au cours du paludisme (Sacquépée) et Chauffard a signalé le syndrome hémolytique au cours du paludisme aigu.

Les *leucémies* peuvent se comporter également comme des affections déglobulisantes et dans plusieurs cas ont été à l'origine de pigmentation ferrugineuse des organes. La *forme ictérique* de la leucémie myéloïde a été décrite par MM. Tixier et Jean Troisier. MM. Fiessinger et P. L. Marie ont publié un cas de leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique avec fragilité globulaire.

On pourrait ainsi rapporter bien d'autres exemples, facteurs éventuels de sidérose, mais la multiplicité des cas n'ajouterait rien à la conclusion évidente qui se dégage des faits précédents. Par contre nous mentionnerons encore un syndrome pathologique qui mérite d'être signalé, c'est l'*hémoglobinurie paroxystique essentielle* : Dans cette maladie une destruction globulaire massive d'origine hémolysinique provoque presque immédiatement le passage d'hémoglobine dans l'urine, mais cliniquement cholémie et cholurie rares, anatomiquement peu de sidérose. Dans tous ces cas, le foie remplit normalement sa fonction biligénique et sa fonction martiale, les poussées

d'hémolyse évoluent d'une façon intermittente. C'est pourquoi si il y a parfois sidérose, elle est minime, limitée et uniquement viscérale, ou mieux, hépato-rénale.

f) — Processus hémolytique sans sidérose

Nous venons de voir que tout processus hémolytique, quand le foie était indemne, ne pouvait entraîner qu'une sidérose viscérale et souvent cette dernière se signalait par son extension minime. Il ne faudrait pas croire cependant qu'une lésion hépatique associée à une hémolyse entraîne nécessairement une sidérose généralisée et cutanée. L'observation suivante, due à MM. Albert Robin et Noël Fressinger en est un exemple :

RESUME DE L'OBSERVATION

Q..., âgé de 34 ans, exerçant la profession de surveillant des travaux de chemin de fer, entre à l'hôpital Beaujon le 15 décembre 1909. Il se plaint de faiblesse extrême consécutive à plusieurs hématémèses.

Antécédents héréditaires : on n'observe dans la famille, ni manifestations hémorragiques, ni ictère.

Antécédents personnels: jusqu'à 19 ans, il a vécu à Paris bien portant. Il part alors en Indo-Chine, où il passe quinze ans. Pendant ce séjour, le malade subit une intoxication alcoolique progressive par l'absinthe.

En 1903, il contracte les fièvres paludéennes et une diarrhée de Cochinchine. En 1906, Q... remarque que son ventre augmente de volume, mais n'en continue pas moins ses absorptions copieuses d'alcool et d'absinthe. En 1909, hématémèses abondantes, séjour au lit pendant un mois. Rapatrié en 1910.

En France, il est vu, en mars 1910, par le docteur F... qui constate l'existence d'une cirrhose hypertrophique avec une ascite et une grosse splénomégalie. Pas d'ictère ni de cholurie.

Un premier examen du sang montre une formule sanguine normale. Mais une série d'hématémèses abondantes survient à la suite desquelles les téguments se décolorent et prennent une teinte jaunâtre qu'on retrouve au niveau des conjonctives et de la base de la langue.

On constate dès lors, chez le malade, un double syndrome cirrhotique et hémolytique, ce dernier caractérisé par une anémie intense avec bilirubinémie légère et inconstante, urobilinurie notable, matières hypercolorées, grosse rate.

Les examens hématologiques révèlent une forte anémie (jusqu'à 1.600.000) avec anisocytose et poikylocytose, hématies granuleuses (de 12 à 20 pour 100), résistance globulaire abaissée, auto-agglutination positive des hématies en 5 minutes (méthode de Widal). Pas d'auto-isolysine dans le sérum.

Coefficient d'activité hépatique : 55 au lieu de 90 normal.

Coefficient de l'utilisation azotée : 85 au lieu de 82 à 85.

Le malade présente rapidement des troubles d'insuf-

fisance hépatique et succombe, dans le coma avec délire, le 8 février 1911.

A l'autopsie : foie 2.330, type de foie glacé, jaunâtre à la coupe, avec périhépatite; rate énorme : 2.300. — A l'examen histologique, légère sclérose périportale sans tendance annulaire, avec lésions d'hépatite aiguë dégénérative, dans la région antérieure du foie; en arrière, au contraire, cirrhose très marquée avec dégénérescence graisseuse. Mais, nulle part, trace de pigment ferrique. — Dans la rate, pas davantage de sidérose. Il y a seulement de la cirrhose avec congestion des cordons de Billroth. — La moelle osseuse est en période de rénovation embryonnaire.

Ainsi dans cette observation, on voit apparaître un ictère hémolytique acquis typique survenant chez un cirrhotique avéré. Donc il y a là tout ce qu'il faut non seulement pour voir apparaître une sidérose viscérale mais même une pigmentation de la peau. Or, le malade n'a présenté ni l'une ni l'autre de ces deux lésions. Pourquoi? Vraisemblablement d'abord parce que l'évolution a été trop rapide et s'est trop vite terminée par la mort. En second lieu et surtout parce que l'anémie posthémorragique extrêmement intense n'a pas réveillé une hématopoièse suffisante. Les hématies étaient bien fragiles, l'hémolyse certaine, mais il manquait pour provoquer la sidérose et l'abondance suffisante de globules rouges et la durée. Il y avait anémie et hémolyse, mais l'anémie a limité la quantité des déchets d'hémolyse au point de per-

mettre l'apparition de l'ictère mais d'empêcher celle de la sidérose.

Ainsi, cette observation, quoique négative, est très instructive : elle nous montre que *pour faire une sidérose généralisée, il faut plus qu'une hémolyse associée ou non à une altération hépatique; il faut une hématopoïèse rouge normale et une évolution lente et prolongée.*

Les faits expérimentaux que nous avons rappelés au début de ce chapitre restent vrais : une hémolyse massive engendre uniquement de l'hémoglobinhémie avec hémoglobinurie, une hémolyse moyenne de la cholémie avec de la cholurie, une hémolyse minime de l'urobilinémie avec urobilinurie. Nous ajouterons seulement maintenant que la sidérose est à la fois fonction de l'intensité de l'hémolyse et fonction de la durée de celle-ci.

CHAPITRE II

LES SYNDROMES PIGMENTAIRES

A côté des états pathologiques que nous venons de passer en revue où la sidérose viscérale constitue un fait d'autopsie et par conséquent toujours un phénomène de deuxième plan, nous allons voir maintenant des états dans lesquels cette sidérose représente, ou du moins semble représenter le fait capital auquel s'ajoutent accessoirement les autres symptômes. Il s'agit des affections qu'on a groupées sous le nom de symdromes pigmentaires.

Dans ces différents états, le *foie est presque toujours en cause,* que ce soit primitivement ou secondairement, ce que nous discuterons plus loin. Il s'agit autrement dit d'*hépatites pigmentaires*, parmi lesquelles il est dès lors facile d'établir des degrés. Un premier groupe de faits réunit les cas d'infiltration pigmentaire simple du foie et des viscères, sans phénomène hépatique saillant. Un deuxième groupe

comprend les cas où le foie est sensiblement augmenté de volume : Ce sont les *cirrhoses pigmentaires hypertrophiques;* un troisième et dernier groupe est représenté par les cas où à la cirrhose hypertrophique s'ajoutent des signes de diabète : on donne à cette nouvelle entité le nom de *diabète bronzé*. De ces trois groupes de syndromes, le premier est toujours purement viscéral; il est souvent méconnu et quand il est soupçonné ne peut être affirmé que par l'examen nécropsique. Les deux autres s'accompagnent au contraire d'infiltration pigmentaire de la peau, la mélanodermie imposant dès lors à la maladie en cours un caractère nouveau.

Nous avons isolé ces trois cas pour la commodité de l'exposition. Nous verrons plus tard s'il ne convient pas au contraire de les confondre. Il en est de même de l'état pathologique du foie que nous admettons à la base de ces syndromes pigmentaires. Nous verrons en étudiant la pathogénie si le foie n'a pas la même part dans ces derniers cas et dans ceux de sidérose viscérale vus au chapitre précédent. Ceci dit, voyons successivement : les hépatites pigmentaires simples d'une part — les hépatites pigmentaires avec mélanodermie d'autre part, ces dernières étant elles-mêmes accompagnées de cirrhose hypertrophique du foie avec ou sans diabète :

I. - Hépatites pigmentaires simples

Ce sont presque toujours des cas d'autopsie et à ce

titre ils sont nombreux. Mais les uns, intenses, manifestes, sont rares; les autres discrets, décelables seulement microscopiquement, constituent la grande majorité et restent presque toujours méconnus. Dans un certain nombre de cas, enfin, la sidérose viscérale peut être prévue. Il s'agit de l'une des maladies que nous avons vu précédemment et particulièrement des anémies pernicieuses.

Au point de vue anatomo-pathologique, nous avons vu que la sidérose s'étend à d'autres viscères que le foie, qu'elle est presque constante dans le rein et très commune dans la rate.

Le dépôt ferrugineux se produit dans les cellules saines. Duvernay, ainsi que nous l'avons dit au sujet de l'anémie pernicieuse, insiste sur un fait que mettent également en relief Castaigne et Chiray. Ces auteurs s'appuient sur des faits expérimentaux et cliniques pour bien établir que lorsque dans le foie il existe des zônes cellulaires intactes et d'autres dégénérées, c'est dans les cellules saines seulement que se fait le dépôt ferrugineux. Cela porte évidemment à penser que la cellule hépatique prend une part active à ce dépôt et il est dès lors logique de conclure que d'une façon générale dans ces cas, si il n'y a pas d'hyperhépatie, il n'y a pas au moins d'insuffisance hépatique. Castaigne, dans tous les cas examinés à ce point de vue n'a jamais trouvé d'insuffisance et par contre a souvent constaté des signes d'hyperfonctionnement. Gilbert et Garnier ont également signalé l'hyperhépatie au cours de l'anémie pernicieuse.

L'examen du sang dans tous les cas où l'on sera en droit de suspecter une sidérose viscérale complètera utilement le diagnostic s'il montre : de l'anémie globulaire — une diminution de la résistance globulaire — et des signes de rénovation sanguine indiquant l'effort des organes hématopoïétiques et expliquant ainsi pourquoi, dans des cas tels que la chlorose, où la moelle osseuse ne défend pas l'organisme, n'hyperfonctionne pas, ou ne trouve pas de pigmentation viscérale, tandis que dans des cas comme l'anémie pernicieuse où la rénovation sanguine étant constante, il y a une destruction abondante et prolongée de globules rouges, il y a sidérose.

II. — Hépatites pigmentaires avec Mélanodermie

Celles-ci comprennent, avons-nous dit, les cirrhoses pigmentaires et le diabète bronzé.

a) Cirrhoses pigmentaires :

Sous ce nom, on désigne un syndrome caractérisé cliniquement par de la mélanodermie, anatomiquement par une cirrhose, le plus souvent hypertrophique, du foie avec sidérose viscérale. De tels cas ont été publiés en assez grand nombre, les uns complets, les autres privés d'un ou plusieurs symptômes.

C'est ainsi que des observations ont été rapportées de cirrhoses pigmentaires où manquait la mélanodermie et d'autres où la cirrhose hypertrophique faisait place à une cirrhose atrophique typique. Donc le syndrome n'est pas absolument défini et pour comprendre tous les cas rapportés, il faut entendre, sous le nom de cirrhoses pigmentaires, des cirrhoses compliquées d'hémosidérose sans spécifier le type de la cirrhose ni le caractère uniquement viscéral ou à la fois viscéral et dermique de la sidérose.

Les principales observations publiées sont celles de Chauffard et Hanot (1882), de Gilbert (1896), de Letulle (1896-1897), de Rabé (1900). Duvernay, dans sa thèse, en rapporte également un certain nombre de cas. De ces observations se dégagent les signes cliniques habituels suivants :

Antécédents d'éthylisme chronique, début par phénomènes généraux et troubles digestifs, inappétence, anorexie, amaigrissement. Quand l'affection est constituée, on trouve une *ascite libre,* généralement assez abondante, un *foie moyennement hypertrophié* (1500 à 2000), une *rate grosse,* peu ou pas de circulation collatérale et de l'œdème des membres inférieurs. Les urines ne donnent ni la réaction de Gmelin, ni la réaction de Hay, ni celle de l'urobiline, malgré la présence fréquente d'un léger subictère. A ces signes s'ajoute la pigmentation cutanée qui permet de poser le diagnostic clinique. Quand elle manque, c'est l'examen anatomique seulement qui révèle le caractère pigmentaire de la cirrhose. En effet, si la mélanoder-

mie peut manquer, la sidérose viscérale constitue, comme le fait remarquer Duvernay, le seul fait constant et indispensable pour faire d'une cirrhose banale un type spécial.

A l'autopsie de ces malades on trouve : les lésions de sclérose hépatique propres aux cirrhoses bi-veineuses. Le foi est gros, dur, tantôt rouge-brun, tantôt gris-ardoisé. Les grains pigmentaires colorent fortement le tissu scléreux et les cellules hépatiques. La rate est grosse et pigmentée. Le péritoine est gris-ardoisé. Les ganglions abdominaux sont gorgés du dépôt ferrugineux et ils sont hypertrophiés. Les autres viscères présentent des lésions de pigmentation plus ou moins marquées, mais à peu près constantes.

En résumé, symptômes et évolution ordinaire des cirrhoses hypertrophiques, avec cette seule particularité que les viscères sont d'une façon constante, la peau d'une façon fréquente, infiltrés par un pigment ferrugineux.

Les cirrhoses pigmentaires sont relativement rares, comparativement aux cirrhoses ordinaires et leur étiologie est un peu spéciale : *L'alcoolisme* est certainement le facteur originel qu'on retrouve le plus souvent, mais dans plusieurs observations, cependant, il était complètement absent. On a incriminé le *paludisme*. (Observations de Kelsh et Kiener (1887). Mais la cirrhose paludéenne constitue un type très spécial et plus récemment la *tuberculose*. Enfin, plus d'un cas est resté sans étiologie nette.

Il reste le *diabète*. La coexistence souvent consta-

tée en clinique d'un diabète et d'une cirrhose pigmentaire, autorise-t-elle à voir dans le diabète la cause de la cirrhose, ou dans la cirrhose la cause du diabète, ou la coexistence est-elle fortuite, les deux éléments relevant d'une même étiologie? Tel a été et tel est encore le débat. Cette discussion justifie une description spéciale du diabète bronzé, tout en admettant la possibilité d'une identité entre les deux maladies. — D'ailleurs, il est fréquent que le diabète n'appartienne qu'à une période, parfois très courte, de la maladie, et il est à peu près constant qu'il manque à la période terminale.— Toutefois il est des cas nombreux et indiscutables où la cirrhose pigmentaire a évolué entièrement sans glycosurie, ce qui permet de penser que le facteur diabète n'est pas indispensable à la production du syndrome.

b) Diabète bronzé :

La première description de cette affection revient à Hanot et Chauffard et date de 1882. Elle représente le type complet de la maladie avec sa triade : coloration bronzée; signes de cirrhose; signes de diabète.

Mais peu à peu des observations se sont succédées, auxquelles, de même qu'aux cirrhoses pigmentaires, manquait un signe puis un autre, si bien que se sont établies des formes frustes de diabète bronzé que nous rappellerons après avoir exposé le type clinique au complet.

Celui-ci comprend :

1° *des signes de diabète :* glycosurie, polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement, abolition des réflexes. La maladie évolue comme un diabète grave et mène en quelques mois le malade vers la cachexie. Sauf affection intercurrente, il meurt en acidose, le sucre ayant généralement disparu dans les dernières semaines ;

2° *des signes de cirrhose,* caractérisés surtout par des symptômes digestifs avec météorisme et diarrhée. Les hémorragies sont communes : épistaxis, hémorragies gingivales, hémorroïdes. Le foie est gros, dur et lisse. La matité splénique est augmentée. L'ascite est habituelle à la période terminale ;

3° *la pigmentation.* Elle est variable d'intensité, depuis la teinte brune des mulâtres jusqu'à la coloration bronzée intense qui a donné son nom à la maladie. Elle siège surtout aux parties normalement pigmentées, visage et organes génitaux, mais peut être généralisée. Les muqueuses sont généralement indemnes, cependant il est des cas, tels que l'observation que nous rapportons plus loin, où elles sont nettement intéressées. Quant à la sidérose des viscères, elle revêt le même type que dans la cirrhose hypertrophique.

Il resterait à décrire le syndrome hématologique du diabète bronzé. Nous consacrerons le chapitre IV à cette question, et verrons que ce point n'est pas encore éclairci.

Tels sont les signes de la maladie complète. Voyons les cas frustes qu'on assimile au diabète bronzé ; et

reportons-nous pour cela à la leçon de Gouget : On a décrit :

1° un diabète associé à la mélanodermie. La cirrhose non hypertrophique n'est constatée qu'à l'autopsie. Le cas est relativement fréquent ;

2° le diabète associé à la cirrhose, mais sans mélanodermie ; il existe seulement de la sidérose hépatique que révèle l'autopsie. (Observation de Brault et Galliard) ;

3° le diabète seul. Il n'y a pas de mélanodermie ; on constate à l'autopsie l'existence d'une cirrhose pigmentaire qu'on avait méconnue ;

4° enfin, on a donné encore le nom de diabète bronzé à une cirrhose avec mélanodermie où il n'y avait pas de diabète, mais où la glycosurie expérimentale était positive. Si la glycosurie expérimentale elle-même est négative (cas de Gouget), il nous semble logique d'appeler de préférence la maladie cirrhose pigmentaire, tout en admettant qu'un jour cette cirrhose pourra devenir un diabète bronzé.

Voici donc toute une série de maladies qui, pour être ainsi isolées en des entités distinctes, n'en sont pas moins très voisines les unes des autres au point qu'aujourd'hui tout le monde admet que ce ne sont que des degrés d'un même état morbide. Un fait commun unit tous ces cas, c'est la pigmentation ferrugineuse. Autour de lui se groupent des signes surajoutés variables, qui justifient des descriptions et même des noms différents, mais avec cette restriction qu'ils ont une commune origine.

Aussi terminerons-nous ce chapitre par quelques mots sur la répartition de ce pigment ferrugineux lui-même, substratum anatomique de toutes les sidéroses.

III. — Répartition du pigment ferrugineux dans les syndromes pigmentaires

Si on envisage l'ensemble des affections pigmentaires, on peut trouver tous les degrés dans l'intensité de l'infiltration des tissus par le dépôt ferrugineux. Dans quelques cas, la pigmentation est si abondante qu'elle est constatable à la simple inspection : la teinte des organes révèle l'intensité de la sidérose. Jaune ocre dans quelques autopsies, cette teinte devient dans d'autres rouillée, ou même ardoisée. N'a-t-on pas pu enfin comparer dans certains cas les ganglions lymphatiques abdominaux à de vrais « minerais de fer ». Ces faits sont rares proportionnellement à ceux très fréquents et souvent méconnus, où la pigmentation n'est décelable que chimiquement, soit directement sur un fragment d'organe, soit mieux sur des coupes histologiques.

Nous envisagerons successivement les différents organes, en nous reportant au point de vue histologique, à la thèse de Duvernay.

Le foie, toujours hypertrophié et dur, présente une teinte rouge-brun uniforme, avec parfois des nappes

plus ou moins étendues de coloration gris-ardoisé. A la coupe de l'organe, consistance scléreuse et coloration rouillée. Les ganglions du hile sont hypertrophiés et fortement pigmentés. Microscopiquement on peut préciser la répartition du pigment. « Dans la cellule hépatique, dit Duvernay, il occupe, s'il est en faible quantité, le pôle biliaire de la cellule sous forme de fines granulations. Cette situation, ajoute l'auteur, a certainement une signification physiologique; elle indique de la part de la cellule, *non pas un état passif d'infiltration, mais un acte vital de sécrétion;* et de fait, les cellules où se trouvent ces pigments sont toujours des cellules saines, dont le noyau se colore bien, dont le protoplasma est net, n'a pas le flou des cellules dégénérées. Quand le pigment est en grande abondance dans la cellule, sa disposition n'a plus de régularité, il forme des masses épaisses, réparties dans le protoplasma; dans ce cas, la cellule semble détruite, son noyau est à peine teinté, son protoplasma a disparu. Il est logique d'admettre que ce second stade est la suite du premier, il en est l'aboutissant, mais cela n'autorise pas à faire de la sidérose une « dégénérescence pigmentaire. »

La rate est également hypertrophiée, scléreuse et dure à la coupe. Le pigment existe surtout au voisinage des corpuscules de Malpighi, mais jamais à leur intérieur. Il se trouve dans les grosses cellules de la pulpe, plus rarement dans les vaisseaux, souvent inclus dans les globules blancs.

Les ganglions, gros et rouillés, sont bourrés de pig-

ment, celui-ci, surtout, localisé à la périphérie des follicules, inclus dans les cellules lymphatiques.

Le péritoine lui-même présente une teinte brunâtre plus ou moins généralisée, avec des ilôts ardoisés.

Dans le rein, macroscopiquement, on trouve un piqueté de points noirs à la base des pyramides (Castaigne) et microscopiquement une pigmentation des cellules sécrétoires des tubes urinifères.

Il en est de même dans les autres organes glandulaires où le pigment occupe surtout les cellules sécrétoires. Il n'envahit que secondairement le tissu conjonctif environnant. La sidérose est enfin commune dans les *fibres musculaires*, surtout cardiaques.

Telles sont résumées les localisations de la sidérose des viscères. Quant à la *pigmentation cutanée*, elle est secondaire à la pigmentation viscérale, mais ne semble pas de même nature qu'elle. Le pigment qui infiltre la peau ne donne généralement pas les réactions ferriques que donnent les autres tissus imprégnés par la sidérose. (Letulle). La mélanodermie dans ces cas dépendrait, pour Margain, de l'infiltration de la peau par des pigments résultant du dédoublement de l'hémoglobine en dehors du foie. Le fer isolé dans ces conditions est retenu dans les cellules comme il le serait dans la cellule hépatique, mais le reste de la molécule hémoglobique, qui est non de la bilirubine, mais de l'hématoporphirine, produit non ferrugineux, soluble dans le sérum, est seul éliminé. Ce produit va alors infiltrer tous les tissus, y compris la peau et la coloration foncée qu'il y provoque serait

due à une réduction de l'hématoporphyrine au contact de l'air.

Ainsi, bien que n'étant pas de nature ferrugineuse, le pigment qui infiltre la peau n'en a pas moins, selon toute vraisemblance, une origine sanguine. Cette origine, d'autre part, ne paraît pas pouvoir être mise en doute en ce qui concerne la sidérose viscérale qui présente dans les syndromes pigmentaires tous les caractères des sidéroses expérimentales. Un point commun unit donc tous ces états : c'est un trouble grave dans le cycle de l'hémoglobine, aboutissant à une destruction abondante et anormale de celle-ci et à une utilisation troublée des produits de déchet, particulièrement des produits ferrugineux.

Il resterait à se demander dans quel ordre se fait l'infiltration des viscères par le pigment au cours du diabète bronzé. Mais nous laissons de côté cette question, devant la traiter avec la pathogénie.

Nous allons maintenant exposer les observations récentes dont l'étude hématologique a été complète pour la recherche des réactions d'hémolyse : l'une nous est personnelle, les trois autres appartiennent à MM. Gouget d'une part, et à MM. Chalier et Nové-Josserand d'autre part. Dans ces observations, la question de l'hématologie ayant été soigneusement traitée, nous permettra d'en tirer les conclusions utiles au chapitre suivant :

Par contre, nous ne mentionnerons pas les différentes autres observations récentes *dans lesquelles l'examen hématologique n'a pas été fait ou publié.*

OBSERVATIONS

1° Observation de M. GOUGET

Il s'agit d'un homme de 43 ans, livreur, qui n'a dans ses antécédents qu'une fièvre typhoïde, en 1888, et une congestion pulmonaire en 1892. Au milieu du mois de janvier, 1909, débute la maladie qui amènera, six mois plus tard, le malade à l'hôpital. Voici les étapes successives de la maladie : D'abord, le malade se sent fatigué, ayant fréquemment de petits frissons le soir et se plaignant d'une sensation de pesanteur dans l'hypochondre droit. Peu après, surviennent des hémorroïdes. Vers le mois de mars, son entourage remarque qu'il a les yeux jaunes; en même temps apparaît une teinte brunâtre de la face et des mains. L'ictère n'a d'ailleurs jamais été plus accusé qu'actuellement et les selles n'ont jamais été décolorées.

Puis le malade maigrit de 6 à 7 kilos. Surviennent, au mois de mai, des épistaxis répétées et un état de fatigue qui détermine le malade à rentrer à l'hôpital.

Le malade est brun, mais d'un brun moins mat qu'un

mulâtre. Cette teinte se retrouve sur le cou, sur le dos des mains, le pénis et le scrotum et les mamelons sont d'une couleur presque noire. La peau n'est pas seule atteinte : on voit sur le bord de la langue, de part et d'autre de la pointe, trois taches ardoisées typiques. Le facies du malade présente, en outre, deux particularités : du subictère des sclérotiques (sans qu'on retrouve d'ailleurs dans l'urine les réactions de Gmelin, ni de Hay, ni celles de l'urobiline), et une série de petits nœvi capillaires et artériels.

L'examen du foie permet, au palper, de sentir un organe uniformément augmenté de volume, dont le bord antérieur devenu mousse descend à droite un peu au-dessous d'une ligne horizontale passant par l'ombilic, tandis que la percussion révèle une limite supérieure normale. La surface paraît lisse, la consistance est très ferme, presque dure. On voit se dessiner sur la paroi, au niveau des flancs, un début de circulation collatérale, mais il n'y a pas trace d'ascite. La matité splénique est augmentée sans que la rate soit appréciable au palper.

Le poumon, le cœur paraissent normaux. Il n'y a pas d'albuminurie et la diurèse s'est toujours maintenue entre un litre et deux litres et demi. L'urée a varié entre 27 et 36 grammes par vingt-quatre heures avec un régime lacto-végétarien. Enfin, l'urine est assez riche en indican.

L'examen du sang a été fait sur les points suivants: *Hématies* 4.460.000. *Hémoglobine* (*à l'hémoglobinimètre de Tallqvist*), 80.

Pas d'anisocytose, ni d'hématies nucléées, mais la

coloration vitale a permis de constater des hématies granuleuses.

Leucocytes 10.000, *dont* 68 *pour* 100, *de multinucléaires*, 31 *pour* 100 *de lymphocytes et uninucléaires*, 1 *pour* 100 *d'éosinophiles. Pas de pigment ocre.*

La résistance globulaire a été recherchée deux fois en se servant seulement de globules rouges lavés. Cette résistance a été trouvée légèrement diminuée ainsi qu'en témoignent deux courbes jointes à l'observation.

La résistance globulaire a été également recherchée vis-à-vis d'un sérum humain. Il n'y a pas eu d'hémolyse avec deux centimètres cubes de sérum pour 11 *gouttes de globules rouges lavés du malade. La même recherche a été faite avec du sérum de chien, comparativement avec les globules d'un autre malade : avec des doses fortes de sérum* (1 *à* 2 *centimètres cubes*) *même résultat dans les deux cas. Avec dose faible* (1/2 *centimètre cube*), *hémolyse plus marquée pour les globules du malade.*

Quant au sérum du malade, de teinte nettement jaune, il ne s'est pas montré hémolysant pour des globules humains aux doses de 1/2 *et de* 2 *centimètres cubes pour* 11 *gouttes de globules lavés. Il a été également essayé comparativement avec un autre sérum humain, vis-à-vis de globules de lapin, et ne s'est pas montré plus hémolysant que le sérum témoin.*

En résumé, légère diminution de la résistance globulaire et pas de pouvoir hémolysant du sérum.

Le malade quitta le service et y rentra trois mois et demi plus tard, en octobre, avec des douleurs abdominales, de la diarrhée, de l'ascite et un œdème assez accusé des deux membres inférieurs. Le subictère des

sclérotiques et la mélanodermie n'avaient pas augmenté; peut-être même cette dernière avait-elle très légèrement rétrocédé. Mais l'urine donnait maintenant la réaction de Gmelin, et, si elle ne contenait pas de sucre spontanément, l'épreuve de la glycosurie alimentaire était devenue nettement positive.

Trois semaines plus tard, le malade succombait à une hématémèse foudroyante. On ne put faire l'autopsie.

En résumé, le malade qui fit l'objet de la leçon de M. Gouget était atteint de cirrhose hypertrophique pigmentaire alcoolique, sans diabète. L'examen des urines au point de vue glycosurie avait été, en effet, toujours négatif et, sauf à la période terminale, l'épreuve de la glycosurie expérimentale n'avait elle-même pas donné de résultat positif. Les antécédents du malade ne comportant ni paludisme, ni syphilis, ni tuberculose, mais de l'alcoolisme, permettaient d'autre part de compléter sans hésitation ce diagnostic.

2° Observation de M. CHALIER et Noyé JOSSERAND

Voici maintenant une observation relativement récente de cirrhose pigmentaire, survenue chez un diabétique, observation publiée par MM. Chalier et Nosé-Josserand, dans la Presse Médicale du 17 février 1912, et que nous résumons :

Il s'agit d'un malade de 72 ans, qui entre à l'hôpital le 31 mars 1911, avec des phénomènes en rapport évident avec une cirrhose du foie : abdomen volumineux, circulation collatérale abondante, ascite mobile. On

sent sous le rebord costal droit le bord mousse d'un foie douloureux à la palpation. La rate est nettement perçue dans le flanc gauche et donne à la percussion une zône de submatité d'un travers de main.

L'interrogatoire du malade apprend que cet état évolue environ depuis 2 ans, et s'accompagne d'amaigrissement et d'une pigmentation cutanée non pas seulement terreuse, mais véritablement bronzée. A l'entrée la teinte bronzée, comparable à celle d'un mulâtre, s'étend à la face, surtout au pourtour des yeux et au niveau des joues, en nappe continue. Elle se retrouve sur le cou, la face dorsale des mains et des avant-bras, les aines et les aisselles, et les organes génitaux externes. Il n'existe pas de pigmentation des muqueuses.

En présence de cet état, on pose le diagnostic de cirrhose pigmentaire et on s'informe de l'étiologie; on relève des antécédents éthyliques modérés et des antécédents diabétiques non douteux: Une sœur du malade mourait à 40 ans d'un diabète compliqué, tandis que le malade présentait, 3 ans et demi avant son entrée, des signes nets de diabète, polydipsie, polyurie (3 à 4 litres) avec 50 à 60 grammes de sucre par litre. Après un an et demi de régime et de traitement, le diabète a disparu. Mais c'est alors qu'ont commencé à évoluer les premiers signes de la cirrhose pigmentaire. Le malade est resté 9 semaines dans le service et est mort à la suite des progrès de la cachexie: Pendant ces 9 semaines, on fit une paracentèse abdominale qui évacua sept litres d'un liquide chyliforme (ne renfermant pas de sucre mais des traces d'urée et à formule cythologique lymphocytaire), suivie d'une 2e ponction qui évacua 6 litres.

L'examen des urines ne révèle ni sucre, ni acide dia-

cétique par les méhodes usuelles. Par un procédé plus précis, on constate cependant la présence d'une petite quantité de sucre. Pas de polyurie. Densité. 1020. Taux de l'urée à 15 grammes par 24 heures, cœfficient azoturique abaissé à 75, taux des chlorures diminué de moitié. Acidité en acide sulfurique : 0,92. Ammoniaque : 0,96.

Le dosage du sucre du sang a donné 3 *gr.* 60 *pour* 1000. *Cet examen de sang a été complété par un examen de la résistance globulaire par la méthode de MM. Widal-Abrami et Brûlé, qui a mis en évidence une fragilité globulaire très nette :*

$H_1 =$ 0,58 NaCl p. 100
$H_2 =$ 0,52 —
$H_3 =$ 0,32 —

Enfin la pression artérielle chez le malade, mesurée avec le tonomètre de Recklinghausen, a donné 11,5 maxima et 6,5 minima.

L'autopsie a été faite et MM. Chalier et Mosé-Josserand en donnent le compte rendu suivant : Après avoir évacué 10 litres d'ascite de coloration comparable à une dilution d'absinthe, on trouve un *foie* de 950 grammes entouré d'une périhépatite intense lui donnant l'aspect du foie glacé. La forme du foie est conservée, mais les bords sont mousses. A la coupe il est absolument scléreux : surface de section sèche et brune. Entre les travées de tissus fibreux existent des ilôts de teinte ocreuse et qui sont certainement le siège d'une surcharge pigmentaire remarquable.

La *rate*, entourée d'une périsplénite très accentuée, pèse 380 grammes.

Le *pancréas* paraît normal, sauf au niveau de la tête qui présente une coloration noirâtre.

Dans les *reins* quelques petits kystes. Rien d'apparent sur les capsules surrénales, le cœur et le système nerveux central.

A l'ouverture de l'estomac et du duodénum, on est frappé de la teinte lie de vin de la muqueuse et de la présence d'une certaine quantité de sang, sans ulcérations muqueuses, ni varices œsophagiennes. De même dans les poumons on rencontre par places une infiltration hémorragique que n'accompagne pas d'altération d'aucun genre, phénomènes hémorragiques à rapprocher du purpura observé dans les derniers jours de la maladie. On note la présence de réserves adipeuses dans les épiploons, les lames séreuses précordiales et le petit bassin, dans l'atmosphère péri-rénale et péri-pancréatique.

MM. Chalier et Nosé-Josserand ont prélevé pour l'examen biolologique des fragments, hépatiques, spléniques, pancréatiques et rénaux. Colorés au bleu de Prusse, ces tissus sont devenus d'un bleu intense en moins d'un quart d'heure, sauf le rein qui est resté complètement incolore.

L'examen en poids du fer a été pratiqué et a donné :

	En Fe o/oo	en $Fe^2 o^3$ o/oo
Foie :	0,882	1,253
Rate :	0,667	0,947
Pancréas :	0,488	0,693
Rein :	0,358	0,508

L'examen histologique a donné les résultats suivants:

a) *Foie :* Cirrhose annulaire encore en évolution, avec nombreux néo-canalicules biliaires. Cellules hépa-

tiques infiltrées par le pigment ferrugineux : le pigment se présente dans les cellules sous la forme pulvérulente; dans les espaces interstitiels et dans le tissu scléreux sous forme de grains plus gros. MM. Chalier et Nosé-Josserand signalent aussi la présence de l'aspect « de teinte bleutée homogène » dans certaines cellules, correspondant vraisemblablement à la forme dissoute. Il n'y a ni dégénérescence, ni surcharge graisseuse.

b) *Pancréas :* Pigmentation moins intense que dans le foie avec un certain degré de cirrhose.

c) *Rate :* On y signale la teinte bleue diffuse, surtout dans la région sous-capsulaire, et la rareté d'amas de granulations nettes.

d) *Reins :* Peu pigmentés. Les grains n'existent pas dans la lumière des tubes. Lésions surajoutées de néphrite scléreuse.

3° Observation due a MM. ROQUE, CHALIER, et NOVÉ-JOSSERAND (in-extenso)

(Cf. Revue de Méd., p. 356, 357, 358, 359).

G..., Joseph, quarante-quatre ans, entre le 12 septembre 1912 dans la clinique du Professeur G. Roque.

Père mort d'une pleurésie à soixante-trois ans. Mère en bonne santé. Une sœur morte à vingt-deux ans, de tuberculose pulmonaire.

Personnellement pas de maladie dans l'enfance. A

quinze ans, fièvre typhoïde. Pas de syphilis avouée ni décelable par l'interrogatoire et l'examen. Alcoolisme mixte net : 2 litres et demi de vin par jour, absinthe quotidienne, souvent petits verres de rhum ou apéritifs divers.

Le début apparent de l'affection qui conduit le malade à l'hôpital remonte à un an environ; les premiers symptômes qui attirèrent l'attention furent des coliques abdominales intermittentes assez violentes, mais inégales de longueur et d'acuité. Jamais il n'y eut de vomissements. Les selles étaient régulières, sans constipation ni diarrhée. L'appétit était normal. L'abdomen avait encore des proportions naturelles. Mais dès ce moment le malade remarqua que son teint, naturellement un peu foncé, se bronzait progressivement.

Vers le mois de décembre 1911, après une petite amélioration due à un séjour à la campagne, les phénomènes abdominaux reparurent, les urines diminuèrent de quantité et devinrent plus colorées, il apparut même un peu de subictère conjonctival et le teint du visage se fonçait toujours de plus en plus.

L'augmentation de volume de l'abdomen n'a été constatée d'une manière nette que un mois et demi avant l'entrée à l'hôpital et depuis elle a été progressive. Finalement est survenu un peu d'œdème des membres inférieurs.

A l'entrée on est frappé par l'aspect du malade dont le visage a une teinte bronzée et vraiment mélanique. Cette coloration a mis environ un an pour acquérir ce degré d'intensité. La verge est également foncée, noire, et le malade est très affirmatif sur ce point que, si normalement elle était plus colorée que le reste du

tégument, elle n'a acquis cet aspect que depuis une dizaine de mois. Les mains sont également bronzées, mais moins fortement. Le reste du tégument n'a pas subi de modifications très appréciables. Il est seulement brun. Nous insistons sur ce fait que la pigmentation pathologique du visage et de la verge, sans être absolument égale, est assez uniforme; elle ne se présente nullement sous forme de taches séparées par des intervalles de peau saine. Il n'y a pas de pigmentation des muqueuses, on note un peu de subictère conjonctival.

La paroi antérieure de l'abdomen, sillonnée de veines très apparentes dans la région sus et para-ombilicale, est soulevée et distendue par un épanchement ascitique qui empêche d'explorer les organes abdominaux. Ni diarrhée, ni constipation, appétit conservé, langue bonne.

Œdème épais et mou des membres inférieurs.

Quelques râles aux deux bases des poumons.

Cœur normal. Pouls régulier, de tension diminuée.

Urines foncées ne renfermant ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires. La réaction de Florence indique une forte *urobilinurie*.

On a fait deux ponctions d'ascite et cela a permis de noter que le foie était plutôt petit, et la rate hypertrophiée. Malgré ces ponctions, il n'y a eu aucune rétrocession de l'œdème des membres inférieurs et des bourses, qui n'a fait qu'augmenter.

Trente-six heures avant la mort, survenue le 27 septembre 1912, apparurent des hématémèses abondantes de sang rouge, et un mélæna qu'aucune médication ne

put arrêter. Ce sont les seules hémorragies qu'ait eues le malade.

Résistance globulaire : recherchée par la technique des hématies déplasmatisées, le 20 septembre 1912, elle était notablement *diminuée :*

H_1 = 0,50 NaCl p. 100.
H^2 = 0,44 —
H^3 = 0,30 —

Hématies granuleuses, 5 p. 100 globules rouges.

Autopsie. — Les hématémèses et le mélæna ont été provoqués par la *rupture de grosses varices œsophagiennes.*

Foie (930 gr.). Cirrhose cloutée atrophique typique; voies biliaires perméables; bile pâle; vésicule normale. *Rate* (195 gr.). Hypertrophie peu considérable eu égard à l'intensité de la cirrhose du foie.

Pancréas, 80 gr.

Reins, 195 gr. chacun; d'aspect normal, un peu gros.

Surrénales, 12 gr. blanches, complètement vacuolaires avec quelques nodules adénomateux.

Ganglions mésentériques et sous-hépatiques normaux.

Poumons. Pas de tuberculose.

Corps thyroïde (36 gr.), un peu dur.

Examens histologiques. — *Foie :* Cirrhose annulaire absolument typique et très accentuée, en pleine évolution. Les lobules sont complètement étouffés par la sclérose. Beaucoup de néo-canalicules biliaires et de vaisseaux néoformés. La cellule hépatique paraît plus volumineuse que normalement avec, assez fréquemment, des noyaux géants.

Rate: légère hyperplasie de la pulpe avec conservation des formations lymphoïdes; légère sclérose jeune.

Pancréas : hyperplasie nette, diffuse; légère sclérose.

Thyroïde : hyperplasie très nette et légère sclérose.

Ganglions : légère hyperplasie; légère sclérose.

Surrénale : moins modifiée dans sa structure que les glandes précédentes; tout se réduit par places à une sclérose infime et à quelques points adénomateux.

Reins : normaux.

Etude du fer. 1° Recherche macroscopique. — Le *foie*, le *pancréas* et la *thyroïde* virent au bleu instantanément et intensément. La *rate* vire très nettement au bleu en moins d'une minute, mais moins fortement. Les *ganglions*, le *cœur* et les *surrénales* virent nettement, mais moins rapidement et moins intensément. Le *rein*, au bout de deux minutes, était resté à peu près incolore.

2° Dosage en Fe p. 1.000 grammes d'organe frais.

Foie lobe droit	0 g. 720
— gauche	0 g. 587
Rate	0 g. 370
Rein	0 g. 060
Pancréas	1 g. 880
Capsules surrénales	0 g. 115
Ganglions mésentériques	0 g. 122
Corps thyroïde	1 g. 256
Sang	0 g. 326
Bile	0 g. 029

3° Recherche microscopique. — Foie : surcharge absolument générale et totale; à peine quelques rares cellules hépatiques échappent à la surcharge; à l'immersion, on se rend compte que, faible ou forte, la surcharge par le pigment bleu ne respecte pour ainsi dire

aucune cellule. Les cellules à noyaux géants n'en ont ni plus ni moins que les autres. Le noyau des cellules pigmentifères est semblable à celui des rares cellules qui ne sont pas pigmentées. Pas de signes d'atrophie; on a l'impression, au contraire, de cellules en hyperfonctionnement. — Dans la sclérose on dirait, à un grossissement moyen, qu'il n'y a pas trace de pigment. Mais à l'immersion on voit quelques-unes des cellules jeunes qui sont essaimées contenir dans leur protoplasma un ou deux petits grains bleu de Prusse. La sclérose n'est donc pas exempte de pigment, mais n'en renferme qu'infiniment peu et seulement dans les points où elle est jeune et en remaniement actif. — Dans les canaux biliaires, il n'y a pas de pigment. Mais dans beaucoup de ces formations propres à la cirrhose du foie et appelées « néocanalicules biliaires » on voit du pigment dans les cellules cubiques. — Dans la lumière des gros vaisseaux, on ne voit pas nettement de globules blancs porteurs de pigment, ni du pigment libre. Mais dans les capillaires on voit nettement à l'immersion ces deux modalités. Les cellules allongées, en bordure des travées et qui nous paraissent être des cellules de Küpfer en contiennent aussi. — Quelques cellules hépatiques renferment un peu de pigment resté ocre.

Rate : la quantité de pigment bleu est très notablement inférieure à celle du foie. La pulpe en contient très peu; il est surtout disposé dans le cytoplasma des cellules allongées occupant la capsule de la rate et dans les gaines que la capsule envoie autour des gros vaisseaux. Et encore le pigment n'y est-il qu'en petite quantité.

Pancréas : surcharge absolument générale et totale;

il n'y a presque pas de tissu scléreux dans cette glande. Le pigment est renfermé dans le cytoplasma des cellules glandulaires. On en voit aussi nettement dans la plupart des globules blancs situés dans la lumière des vaisseaux.

Thyroïde : hyperplasie très nette; les grandes vésicules thyroïdiennes normales ont disparu; il n'y a plus que des vésicules minuscules tantôt bourrées de cellules cubiques, tantôt avec une petite lumière centrale dépourvue de toute substance colloïde. Légère sclérose. La surcharge est générale et totale dans toutes les cellules glandulaires ou presque.

Ganglions sous-hépatiques : surcharge légère, mais nette.

Ganglions mésentériques : surcharge moindre encore. Quelques cellules seulement sont pigmentées.

Surrénales : surcharge légère mais nette dans quelques cellules de la corticale; elles sont situées dans la zone glomérulaire et paraissent plus grosses et avoir un protoplasma plus coloré que celui des autres cellules. Quelques cellules de la médullaire sont aussi surchargées par le pigment bleu de Prusse; à côté, on voit les cellules avec leur pigment jaune normal.

Reins : sur chaque coupe de 1 cm^2 environ, on voit trois ou quatre tubes dont les cellules sont remplies par des grains bleu de Prusse très fins. Rien ne serait plus facile que de compter le nombre des cellules pigmentifères par centimètre carré et même le nombre de grains dans chaque cellule, tant il y en a peu. Mais la présence du pigment dans le rein est certaine et nous tenions à la signaler malgré le chiffre faible du dosage.

4° Observation personnelle

Un malade, âgé de 47 ans, entre, le 9 juillet 1913, à l'Hôpital Beaujon, salle Barth, pour des phénomènes en rapport évident avec l'évolution d'un diabète.

Ce malade accuse, en effet, en arrivant les troubles caractéristiques suivants : soif continuelle impossible à satisfaire, polyurie de 4 à 5 litres par jour, diarrhée rebelle de 5 à 6 selles par 24 heures et un amaigrissement très rapide d'environ 20 kilos en six mois.

Ce qui frappe particulièrement à la première inspection du malade c'est la coloration bistrée de sa peau. Il a un véritable teint de mulâtre, teint que l'on retrouve sur la face dorsale des mains et sur les avant-bras, et plus accentuée encore sur les organes génitaux externes. Somme toute, cette coloration anormale s'est localisée au niveau des parties normalement pigmentées.

La constatation de cette pigmentation jointe aux signes fonctionnels annoncés par le malade orientent déjà le diagnostic; mais avant de pousser plus loin l'examen du sujet, nous l'interrogeons sur ses antécédents :

Rien d'intéressant à signaler dans sa famille. Ses parents sont morts âgés; ses collatéraux sont généralement bien portants et il a lui-même deux filles en bonne santé. Il n'a pas connu de diabétiques dans sa famille.

Quant à lui, il a un passé pathologique assez chargé: Il a exercé la profession de forgeron, en Bretagne, et dit avoir été porté de ce fait à boire environ trois litres de vin rouge par jour. Il y ajoutait, de temps en temps, de l'absinthe et des apéritifs.

Malgré une assez bonne santé habituelle, il a fréquenté souvent les hôpitaux :

A 20 ans, on le soigne pour la rougeole.

A 23 ans, pour la fièvre typhoïde.

A 34 ans, il a une pneumonie avec pleurésie métapneumonique pendant la convalescence; à 45 ans, c'est-à-dire en 1911, il passe deux mois et demi à l'Hôpital pour des rhumatismes et une crise d'entérite aiguë concomitante. En 1912, au mois de janvier, nouvelle crise de rhumatismes qui motive son admission à Beaujon pendant 15 jours. Il ne quitte l'Hôpital que pour rentrer à l'Hôtel-Dieu où il est reçu dans le service de M. Gilbert : il y reste trois semaines et dit y avoir fait une crise de *délirium tremens* qui a nécessité son isolement. Le malade ajoute qu'à cette occasion, pour la première fois, on signale sa teinte bronzée et l'hypertrophie du foie. On parle de cirrhose mais il n'est pas question de diabète.

En quittant le service de M. Gilbert, il est transféré dans la salle des agités où il reste pendant 6 mois. Après quoi, il va à Vincennes en convalescence. Deux mois plus tard, il revient à l'Hôtel-Dieu où l'on ne constate rien de nouveau dans son état.

Le 28 octobre, il retourne dans son pays, dans les Côtes-du-Nord, où il peut reprendre son travail pendant cinq mois.

Il revient à Paris en mai 1913 et, le 11, rentre à la Pitié. On constate alors la présence de sucre dans les urines, et dès cette époque il a de la polyrie et de la polydipsie. Le malade ajoute qu'à ce moment il a suivi un traitement d'opothéropie surrénale. Il sort le 15 juin de la Pitié et vient le 9 juillet 1913 à Beaujon.

nale. Il sort le 15 juin de la Pitié et vient le 9 juillet 1913 à Beaujon.

Voilà son histoire. Elle est un peu confuse, néanmoins deux faits semblent certains : la cirrhose bronzée aurait été constatée au début de 1912, alors qu'il n'existait pas de diabète; le diabète lui-même aurait fait son apparition en mai 1913.

Ceci dit, voyons les symptômes cliniques que nous avons pu constater à l'entrée :

Les troubles fonctionnels sont ceux que nous avons signalé au début, il faut y joindre un état de grande fatigue et de somnolence continuelle. Comme signes physiques, on trouve un *foie* très gros, atteignant environ l'ombilic, dur et lisse. Le bord antérieur est mousse et présente un petit nodule saillant à peu près sur la ligne mamelonnaire. La *rate* est facilement percutable, mais ne déborde pas les côtes et on ne la sent pas par la palpation pendant l'inspiration. Il n'existe pas de circulation collatérale et pas davantage d'ascite. L'abdomen est météorisé.

Le malade a des hémorroïdes, parfois procidentes, dont il souffre depuis une dizaine d'années. Elles saignent actuellement abondemment et contribuent certainement au léger état d'anémie qu'on devine sous cette pigmentation cutanée et qu'on constate nettement au niveau des muqueuses palpébrales.

Le cœur et les poumons sont sains. Les réflexes tendineux sont abolis. Les réflexes cutanés sont normaux et il n'y a pas de troubles sensitifs, ni sensoriels, ni moteurs. Les réflexes oculaires sont conservés normalement.

La tension artérielle, à l'oscillomètre Pachon, donne comme tension maxima 11, comme tension minima 8.

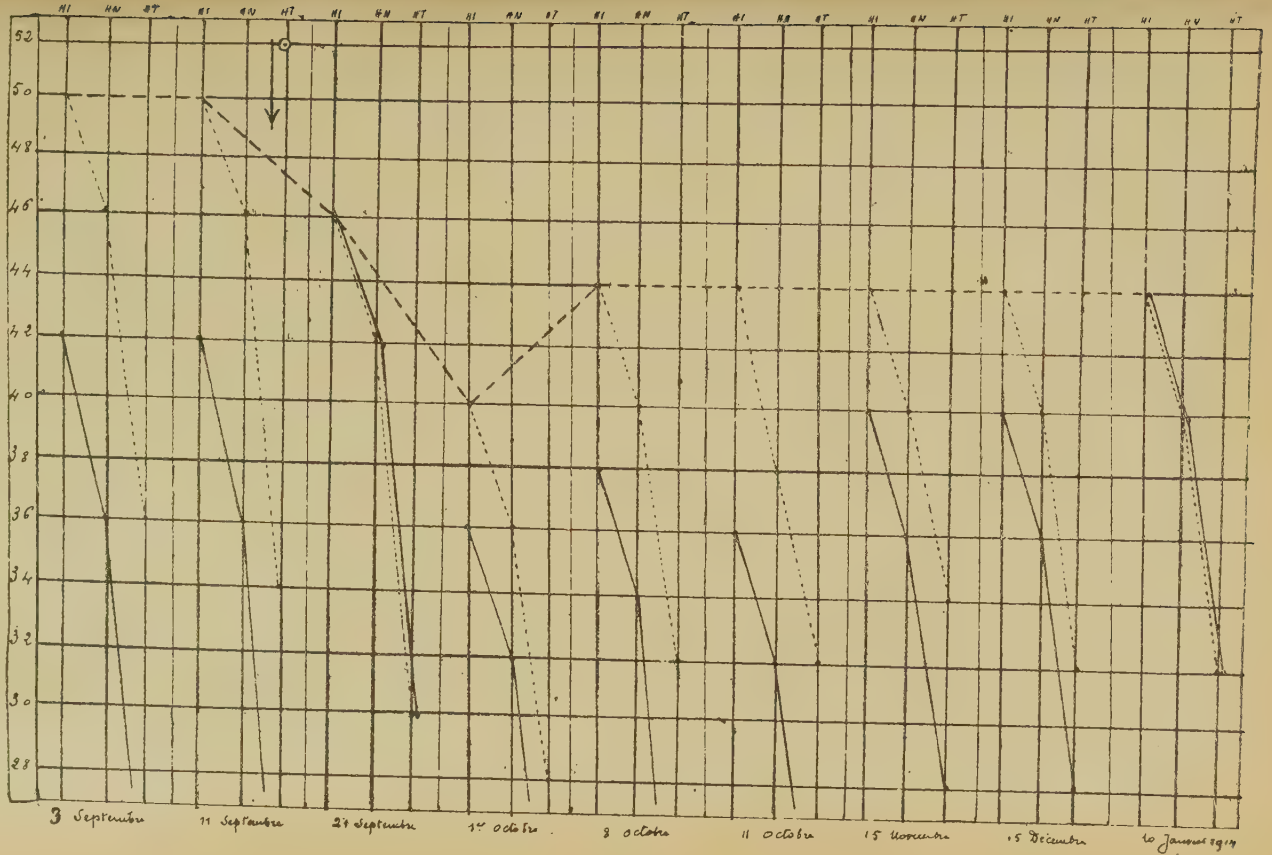
L'examen des urines à l'entrée donne les résultats suivants :

Quantité par 24 heures : 5 litres.
Quantité de sucre par litre : 90 grammes.
Pas d'albumine.
Réaction de Gmelin : négative.
Réaction de Grimbert (urobiline) : négative.
Réaction de Hay : négative.
Réactions de Gerardht et de Lieben : négatives.
Urines très pâles et claires.

L'état général est mauvais, l'amaigrissement très prononcé, le malade ne pesant que 59 k. 700 alors qu'il dit avoir pesé 80 kilos. La peau est sèche, presque écailleuse. La langue est également sèche et très rouge.

Quant à la pigmentation, elle a les caractères que nous avons indiqués avec cette particularité, cependant qu'elle s'étend en outre à la muqueuse buccale. Elle forme sur la face interne des joues de petites taches brunes de deux à trois millimètres de diamètre, confluentes par places où elles prennent un aspect lenticulaire.

Tel est l'état du malade à son entrée. On pose le diagnostic de diabète bronzé; on le met au régime antidiabétique et on modère sa diarrhée avec 4 grammes de tannigène. Son observation est dès lors suivie journellement jusqu'à son départ de l'hôpital Beaujon au début de décembre 1913. Pendant ces cinq mois, nous avons pu suivre au jour le jour l'évolution de la maladie, en nous efforçant de compléter cette observation par tous les moyens d'investigation à notre disposition. C'est le



⊙ La flèche indique le début de l'état d'acidose. (18 Septembre)

HT { en pointillés : Sang total
en trait plein : Urinate diurnale totale

résultat de ces recherches que nous allons exposer maintenant.

C'est tout d'abord sur le sang que celles-ci ont porté : ainsi que cela a été fait, nous avons recherché les modifications de la résistance globulaire et la présence d'hémolysines dans le sérum.

La *résistance globulaire*, mesurée une dizaine de fois, a toujours donné des résultats à peu près semblables : nous l'avons concurremment recherchée dans le sang total et les globules déplasmatisés par la méthode de MM. Widal, Abrami et Brûlé. D'une façon à peu près constante, la résistance des hématies déplasmatisées s'est montrée très sensiblement supérieure à celle des hématies libres dans leur sérum. Alors que la résistance avec les globules déplasmatisés a toujours été à peu près normale, et même à certains moments augmentée, l'hémolyse dans le sang total s'est toujours maintenue à un taux un peu inférieur au taux normal. Deux fois seulement au cours de nos examens nous avons trouvé la résistance globulaire semblable dans les deux solutions. Enfin il s'est produit une modification importante dans l'état de la résistance globulaire du jour où est apparue l'acétone dans les urines. Tous ces résultats d'ailleurs sont consignés dans la courbe ci-jointe : En pointillé se trouve représentée la résistance du sang total, en trait plein celle des globules déplasmatisés. Les indications Hi, Hn, Ht, correspondent à l'hémolyse initiale, nette et totale.

Ces résultats semblaient indiquer la présence dans le sang d'une substance fragilisant les globules rouges : nous avons recherché cette substance par les diverses méthodes proposées :

Par la méthode habituelle, c'est-à-dire en portant à l'étuve à 37°, un mélange d'une goutte de globules rouges de divers sujets avec 20 gouttes de sérum de notre malade nous avons eu un résultat négatif.

Par la méthode de MM. *Widal et Weissenbach* exposée à la société de Biologie dans la séance du 1er Août 1913, qui constitue un procédé plus sensible pour mettre en évidence dans le sérum humain, la présence d'une isosensibilisatrice hémolytique, nous avons encore eu un résultat négatif. Comme alexine nous avons employé du sérum de cobaye, comme globules rouges les globules rouges d'une péritonite bacillaire et comme sérum normal le sérum d'un hémiplégique.

Par la méthode de MM. *Douath et Laudsteiner*, qui consiste à exposer la solution pendant une demi-heure à 0° avant de la porter à l'étuve, nous n'avons pas davantage obtenu d'hémolyse.

Ces épreuves ont été complétées par l'examen direct du sang : *La numération globulaire* avec l'hématimètre Malassez a donné pour les globules rouges 3.500.000 ; pour les globules blancs 3.250.

L'Hémoglobine au Tallqvist s'est chiffrée à 80, ce qui donne comme taux : 1.028.

Le pourcentage leucocytaire, après coloration au bleu de toluydine, a donné les proportions suivantes, pour 100 :

Polynucléaires neutrophiles.....	70,6
Grands mononucléaires.....	7,32
Moyens mononucléaires	10 »
Lymphocytes.....	12 »
	99.92

La recherche des hématies granuleuses, après coloration hémolysante de MM. Chauffard et Fiessinger au liquide de Pappenheim, a donné le chiffre normal de 2 pour 100 ; celle des hématies nucléées a donné la proportion de 0,66 p. 100.

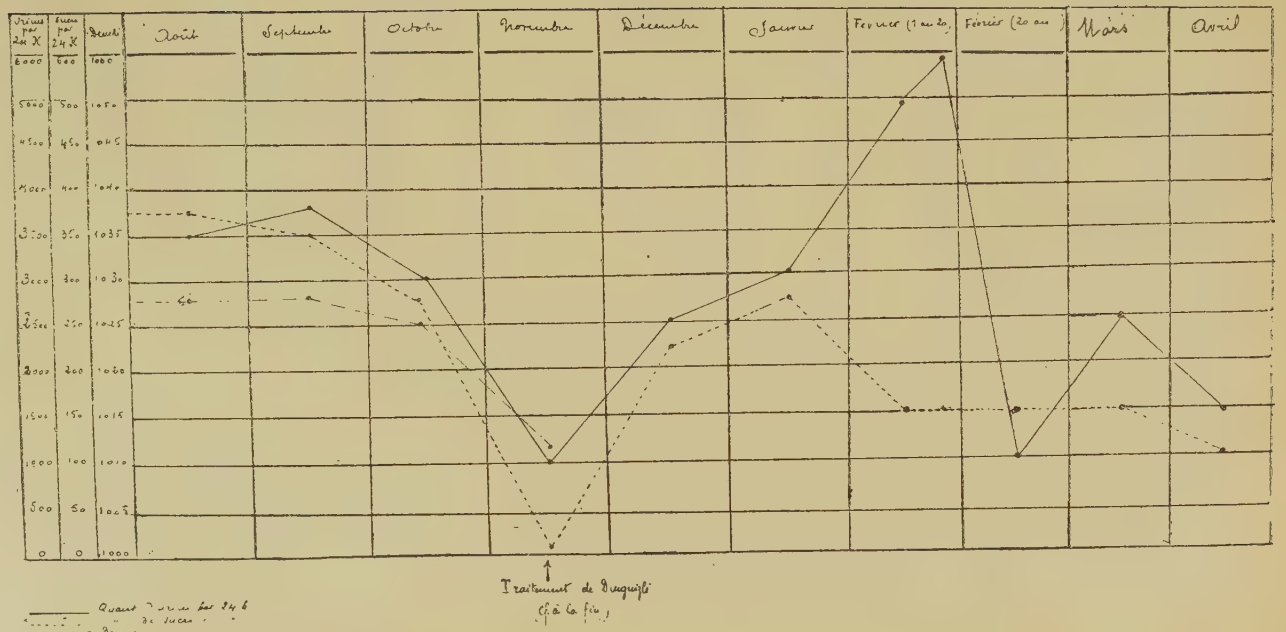
On n'a pas noté d'anisocytose.

Enfin ajoutons qu'à l'occasion des diverses prises de sang qui ont été faites, nous avons pu constater que le sérum a toujours présenté une *légère teinte ictérique* et que, sauf de rares exceptions, il était toujours *fortement lactescent*. La *coagulation* du sang se faisait dans les limites normales, mais la rétraction du caillot a toujours été imparfaite.

Le dosage de l'urée dans le sang a donné 0,56 par litre.

L'examen des urines a été suivi presque quotidiennement. Nous donnons les moyennes des analyses qui ont été faites dans la courbe ci-jointe. Ce tracé permet de constater en outre l'action qu'a eu sur la courbe un traitement qui a été institué pendant le mois de novembre et sur lequel nous reviendrons à la fin de ce travail. Ajoutons encore au sujet des urines que l'examen quotidien de celles-ci a permis de noter d'une façon précise l'apparition de l'acétonurie. Le 17 Septembre ni acétone ni acide diacétique. Le 18 apparition de l'acétone sans acide diacétique. Le 19 présence simultanée des deux produits. Dès lors le malade s'est maintenu dans un état d'acidose à peu près permanent, avec cette particularité cependant que tandis que la réaction de Lieben était à peu près toujours positive, la réaction de Gérardht a été souvent trouvée négative.

La recherche de l'urobiline par le procédé de Grim-


Août
Septembre
Octobre
Novembre
Décembre
Janvier
Février (1 an de
Février (20 ans
Mars
Avril
Traitement de Duquesnel
(fin)

bert a toujours été négative ainsi que les réactions de Gmelin et de Hay.

Le coefficient d'Ambard mesuré le 11 Septembre a donné comme constante : K = 0,08.

Afin d'établir la valeur de la fonction pancréatique nous avons recherché la *réaction de Tawamura*, qui consiste à faire absorber au malade une préparation de ris de veau licopodé et à rechercher au moment où apparaissent dans les selles les grains de licopode, la présence de noyaux; cette présence, qui indique une insuffisance de la sécrétion pancréatique a été négative.

La réaction d'Abderhalden a été faite quatre fois par le Docteur Noël Fiessinger et a donné les résultats suivants : faite deux fois pour les capsules surrénales, les deux fois positive; — faite deux fois pour le foie, elle a été une fois positive, une fois négative; — faite une fois pour le corps thyroïde, elle a été positive; — faite une fois pour le rein et une fois pour les globules rouges, elle a été négative pour les deux.

La réaction de Wassermann faite deux fois avec témoins positifs et négatifs a été toujours négative. Le malade affirme d'ailleurs n'avoir jamais eu aucun accident syphilitique.

Telles sont les principales recherches qui ont été faites; avant de voir les conclusions que l'on peut en tirer, nous achèverons l'histoire de ce malade.

Pendant les cinq mois qu'il a passé à l'hôpital Beaujon, aucun changement important ne s'est produit dans son état. Au mois de Septembre ainsi que nous l'avons dit, est apparue l'acétonurie. A ce moment le malade a présenté une très grande fatigue et un état de somnolence continuelle. Sa résistance globulaire à cette

ocasion a très nettement augmenté et sa pigmentation ne s'est pas modifiée. Pendant une dizaine de jours le malade a été soumis au régime hydrocarboné absolu (800 gr. de féculents par jour) ce qui a momentanément diminué l'acidurie.

A peu près à la même époque le foie a subi une hypertrophie très accentuée, atteignant sur la ligne mamelonnaire 28 centimètres.

Signalons encore une bronchite diffuse (au cours de laquelle nous avons fait la recherche des bacilles de Koch dans les crachats et qui a été négative) et le muguet qui a fait son apparition pendant plusieurs jours.

Pendant ces cinq mois, l'état général s'est maintenu stationnaire, l'amaigrissement faisant lentement des progrès. Au sortir du service le malade avait encore perdu 4 kilogs.

Au début de décembre le malade quitte l'Hôpital Beaujon sur sa demande et entre à l'Hôtel-Dieu le jour même dans le service du Docteur Caussade où nous avons pu continuer à le suivre.

Son état à partir de ce moment s'est nettement aggravé. L'œdème des membres inférieurs puis l'ascite ont apparu. Celle-ci a pris assez rapidement un volume important. En même temps la diarrhée qui avait jusqu'alors été peu intense est devenue continuelle. La polyurie a fait de très notables progrès, atteignant et même dépassant 5 litres par jour. Simultanément le taux du sucre s'est abaissé, mais l'acidurie a persisté.

Le 20 février l'état du malade est devenu particulièrement grave. Le taux des urines qui depuis environ une quinzaine de jours se maintenait à 6 litres par

jour est tombé brusquement à un litre sans que la quantité de sucre augmentât proportionnellement. L'acidose persistait. En même temps une diarrhée extrêmement intense, que ne modérait aucun médicament antidiarrhéique, déshydratait le malade. Les hémorroïdes saignaient abondemment. L'émaciation faisait des progrès extrêmement rapides en même temps que l'ascite augmentait. La méladonermie ne subit à ce moment aucune modification ni en plus ni en moins.

Le mois de Mars n'a été caractérisé par aucun symptôme nouveau, si ce n'est une ponction pleurale qui a évacué une petite quantité d'un liquide hémorragique. L'état général s'est considérablement aggravé. Les masses musculaires ont complètement disparu et le malade a pris peu à peu un aspect véritablement squelettique. Le taux des urines pendant cette période a toujours oscillé entre 1 et 3 litres selon qu'existaient ou non des crises de diarrhée. A mesure que la cachexie faisait des progrès, la pigmentation semblait diminuer Le malade était confiné au lit, somnolent, dans un état de torpeur continuel. Le mois d'Avril s'est écoulé sans incident nouveau, si ce n'est encore une aggravation de la cachexie cirrhotique.

Autopsie. — Le 25 avril, le malade a succombé et l'autopsie a été faite 24 heures après la mort.

A l'ouverture du cadavre, s'écoulent de la cavité abdominale environ trois litres d'un liquide d'ascite très fortement hémorragique. Les organes abdominaux sont extraits successivement avant d'ouvrir la cavité thoracique.

On extrait d'abord le tube digestif après ligature au cardia et au-dessus de l'ampoule rectale.

L'estomac est de dimensions normales, de couleur jaunâtre; il tranche nettement avec le reste de l'intestin qui est, au contraire, *gris ardoisé*, *presque bleu*. La coloration est plus foncée sur le gros intestin que sur le grêle. Quant au péritoine, il est *uniformément ardoisé* et présente, en outre, dans sa portion pelvienne et dans sa portion diaphragmatique une multitude de granulations blanc-jaunâtre plus ou moins confluentes, d'apparence tuberculeuse. Le mésentère offre les mêmes caractères; il renferme des ganglions lymphatiques hypertrophiés, agglomérés en masses; énucléés, ces ganglions présentent en coupe une *coloration brune*. Dans la région cœliaque, ils sont particulièrement abondants. Enfin, on en trouve quelques-uns aussi, avec les mêmes caractères, au niveau du foie.

On extrait ensuite ce dernier viscère. Il est hypertrophié en masse et régulier. Il pèse 3 kilogrammes 300, et est recouvert d'une enveloppe de périhépatite. A la coupe, le foie est d'un *rouge-ocre* caractéristique, mais ne présente pas d'apparence de sclérose. La vésicule biliaire renferme une bile à caractères normaux.

La rate est grosse, dure et entourée de périsplénite. Elle pèse 600 grammes. A la coupe, elle présente une teinte rougeâtre légèrement brune, mais beaucoup moins ocre que le foie.

Les reins pèsent 300 grammes chacun. Sur une coupe, on trouve dans chacun d'eux des îlots blanchâtres, crétacés, dont l'examen histologique révèlera la nature. Macroscopiquement, les lésions semblent être d'anciens

infarctus. La coloration du parenchyme rénal est normale.

Les capsules surrénales sont prélevées pour inclusions. Il en est de même du pancréas, dont le tissu est presque aussi nettement *ocre* que le foie. On ouvre ensuite la cavité thoracique :

Il s'en écoule un liquide pleural hémorragique assez abondant. Les poumons présentent aux sommets des lésions tuberculeuses avec caséification; on prélève du tissu sain pour l'examen histologique.

Le péricarde est épaissi. Entre ses deux feuillets existe un épanchement séreux, non hémorragique. Le cœur est petit, mou, flasque, couleur feuille-morte. On réserve un fragment de la paroi ventriculaire pour l'étude microscopique.

Enfin, le médiastin, surtout dans la région intertrachéo-bronchique, est parsemé de nombreux ganglions lymphatiques, peu hypertrophiés, mais durs et de coloration brune analogue à celle des ganglions mésentériques.

L'examen du cerveau n'a décelé aucune lésion intéressante. La pituitaire a subi un début d'altération cadavérique.

P.-S. — Telles sont les lésions macroscopiques. Des fragments des différents viscères, ainsi qu'un fragment de peau et de muqueuse pigmentées, seront ultérieurement colorés au sulfhydrate d'ammoniaque et examinés au microscope. Mais le décès du malade, au moment où la these est donnée à l'imprimeur, nous empêche d'en publier ici les résultats qui paraîtront ultérieurement

Nous n'insisterons pas sur les caractères clini-

ques des trois observations précédentes et de la nôtre.

Nous avons pu suivre longuement notre malade et établir avec précision le diagnostic de cirrhose pigmentaire diabétique. Nous avons pu en effet relever chez lui tous les signes de la maladie : *signes de cirrhose* avec hypertrophie spléno-hépatique, ascite, œdèmes, hémorroïdes, etc... ; *signes de diabète :* polyurie et polydipsie, glycosurie, abolition des réflexes, impuissance, puis acétonurie ; enfin *signes pigmentaires* caractérisés par la teinte enfumée de la peau du visage, des mains, des avant-bras, du scrotum, avec extension aux muqueuses. Ainsi, cliniquement, le diagnostic s'imposait : on pouvait tout au plus discuter la possibilité d'une insuffisance surrénale pigmentaire en faveur de laquelle on relevait la pigmentation des muqueuses, l'hypotension, l'asthénie, mais il eut fallu admettre alors la coexistence des deux maladies rarement associées, la cirrhose diabétique étant indiscutable. Au surplus, l'évolution relativement lente est peu en rapport avec une maladie bronzée et le syndrome hématologique plus en faveur d'une affection sanguine. D'autre part la pigmentation des muqueuses n'est pas rare au cours du diabète bronzé et l'hypotension et l'asthénie s'observent également chez les diabétiques acétonuriques.

Nous nous sommes donc trouvé en face d'un cas typique de cirrhose pigmentaire, chez lequel nous avons pu suivre l'évolution simultanée des altérations sanguines, cutanées et de l'intoxication acide.

CHAPITRE III

HÉMATOLOGIE DANS LE DIABÈTE BRONZÉ

I. — Les Faits

De l'ensemble des observations, où ont été recherchés les signes hématologiques, il est facile de tirer déjà des conclusions, car les faits observés ont été concordants. Deux points dominent cette question, c'est d'une part l'étude des *hémolysines*, d'autre part celle de la *résistance globulaire*.

A) Les Hémolysines libres.

La mise en présence de XX gouttes de sérum de notre malade avec une goutte de ses propres hématies lavées dans du sérum oxalaté, n'a pas été, après deux heures d'étude, suivie d'hémolyse. Il n'y avait donc pas d'*autolysine libre* dans son sérum.

La mise en présence de XX gouttes de sérum du

même malade et d'une goutte d'hématies lavées de différents autres malades, n'a pas été, après deux heures d'étuve, suivie d'hémolyse. Il n'existait donc pas davantage d'*isolysine libre* dans le sérum.

Ces premières épreuves classiques ont été complétées par des techniques plus récentes :

Par la méthode *Widal* et *Weissenbach*, la recherche d'une iso-sensibilisatrice hémolytique après adjonction au sérum à étudier d'un complément étranger, reste également négative et confirme le résultat précédent.

L'épreuve de *Donath et Landsteiner* ne révèle pas une action iso-hémolytique du sérum, quand celui-ci a été préalablement refroidi à 0° avant d'être porté à l'étuve à 37°.

Donc, résultat négatif sur toutes les recherches. *Le sérum de notre malade ne renferme ni auto, ni iso-lysines libres.*

Ce résultat concorde d'ailleurs avec ceux des observations antérieures, notamment avec celui de l'observation de M. Goujet, dont le sérum ne s'est montré hémolysant ni par des globules humains étrangers, ni par des globules de chien. Donc, ni iso, ni hétéro-lysines.

B) La Résistance globulaire.

Deux méthodes se partagent la recherche de la résistance globulaire :

La méthode de Chauffard et Rendu, qui utilise le

sang total, et celle plus précise, de *Widal, Abrami et Brûlé,* qui consiste à opérer sur des hématies préalablement séparées de leur plasma. Nous avons toujours employé concurremment ces deux méthodes.

De ces recherches successives se sont dégagés plusieurs faits précis :

a) Il existait de la fragilité globulaire, puisque nous avons observé de l'hémolyse au taux de 50 pour 1000 de chlorure de sodium, au lieu du taux normal 40-42.

Nous n'avons pas en effet à tenir compte ici des chiffres donnés par May dans une thèse récente, sur les résistances globulaires : Cet auteur donne comme chiffres normaux d'hémolyse initiale, 46 et 48 au lieu de 40-42, chiffres habituels. Mais ces chiffres correspondent à une technique nouvelle, tandis que nous avons employé la technique ancienne de Widal, Abrami et Brûlé, et celle de Chauffard et Rendu.

b) Mais cette hémolyse initiale s'étant vite abaissée à 44, ainsi que le montre la courbe, on peut dire que la résistance a été peu abaissée.

c) Dans tous les cas, sauf deux fois, nous avons trouvé une différence très notable entre la résistance du sang total et celle des globules déplasmatisés. Ces derniers ne se sont jamais montrés fragiles, ils ont quelquefois même été hyperrésistants.

d) Dans son ensemble, la résistance globulaire a augmenté avec l'apparition de l'acétonurie.

Donc, en résumé, *légère diminution de la résistance globulaire portant uniquement sur le sang total.*

Dans les cas de M. Chalier (méthode Widal, Abrami, Brûlé) la fragilité globulaire est plus marquée. Nous en rappellerons les résultats :

Obs. I.
$H^1 = 0{,}58$ NaCl p. 100.
$H^2 = 0{,}52$ —
$H^3 = 0{,}32$ —

Obs. II.
$H^1 = 0{,}50$ NaCl p. 100.
$H^2 = 0{,}44$ —
$H^3 = 0{,}30$ —

Dans le cas de M. Gouget (méthode Widal, Abrami et Brûlé) on observe une légère diminution, comme dans notre cas.

II. — Interprétation des faits

A) Pourquoi pas d'Hémolysines libres ?

Nous touchons ici au point le plus important de la question, puisque suivant que nous admettrons telle ou telle conclusion, nous nous trouverons en face d'une pathogénie déterminée. Aussi, allons-nous envisager plusieurs questions avant de conclure :

a) *Nature de la substance hémolysante.*

La substance hémolysante est-elle une hémolysine ou bien est-ce un produit chimique ou biologique quelconque, toxique pour les globules rouges, mais ne présentant pas les caractères de spécificité des hémoly-

sines ? Parmi ces produits, dont nous avons rappelé les principaux au début de notre travail, faut-il ranger les *extraits frais d'organes,* ou ces derniers peuvent-ils être considérés comme des hémolysines ? Nous emprunterons la réponse à ce dernier point, à la thèse de Salin : « Les extraits frais d'organes possèdent un pouvoir hémolytique beaucoup moins actif que les extraits vieillis, mais incontestable. Ce pouvoir hémolytique n'est pas spécial à un organe, il appartient à toute une série de viscères. Mais les substances qui déterminent l'hémolyse ne sont pas des hémolysines et n'en ont pas les caractères (substances spécifiques, inactivables à 56°, réactivables par adjonction de complément). Ce sont probablement des produits appartenant au groupe des lipoïdes et des savons hémolysants et l'action plus ou moins hémolysante des extraits d'organes n'a pas de rapport actuellement démontré avec leur fonction hématolytique in vivo, ou tout au moins avec la sécrétion d'hémolysine que leurs propriétés biologiques révèlent comme étant de nature esentiellement différente. »

D'autre part, la substance hémolysante, si ce n'était une hémolysine, auquel cas nous allons voir comment on peut interpréter son absence, aurait dû conserver ses propriétés dans le sérum de notre malade; or, nous avons vu qu'il n'en était pas ainsi ni pour ses propres globules, ni pour des globules étrangers, ni pour des globules d'espèces différentes (Gouget).

Il est donc logique d'admettre l'hémolyse par hémolysine, et il reste à se demander quel est le

b) *lieu de formation des hémolysines ?*

A ce propos, M. Salin ajoute :

« Quant à la fonction hémolysinopoiétique elle-même, elle n'est pas le fait d'un organe ni même d'un élément cellulaire défini. Ainsi que le disait Lapicque, la rate n'est qu'une faible partie du vaste système hémolytique et dans la réalité toutes les cellules susceptibles d'exercer la phagocytose, sont susceptibles de secréter des hémolysines. Or, ces éléments sont essentiellement diffus dans notre organisme. La sécrétion des hémolysines commencées après phagocytose se continue là où se sont réfugiés les macrophages ; et ceci explique pourquoi certains auteurs ont pu, après injection intra-péritonéale, retrouver des hémolysines dans les ganglions, l'épiploon, la rate. Mais il ne s'en forme pas que là, et toute cellule ayant phagocité, peut, quel que soit le point où elle se réfugie, secréter aussi des hémolysines. »

De ces conclusions nous ne retiendrons pour le moment qu'un fait, c'est que ce n'est pas plus à la rate qu'aux autres organes hématopoiétiques qu'on est actuellement en droit d'attribuer le principal rôle dans la formation des hémolysines. De nombreuses expériences sur les conséquences des splénectomies ont confirmé ces conclusions et montré que la rate pouvait être aisément suppléée dans cette fonction.

De même la formation d'hémolysine in situ dans les épanchements hémorragiques (pleuraux, méningés,

sous-cutanés), reconnus et signalés par plusieurs auteurs, apportent encore un argument important en faveur de cette opinion.

Nous admettrons donc qu'il y a quelque part élaboration d'hémolysines; nous croirons volontiers à une origine hépato-splénique de celles-ci, mais avec cette réserve que cette hémolysinopoïèse peut être plus diffuse que nous ne le pensons, dans le cas de notre malade.

c) *Mode d'action des hémolysines.*

Dès lors, ces hémolysines étant formées, il reste à savoir pourquoi elles ne diffusent pas dans le sérum, et si leur action reste locale, quelle est cette action; autrement dit comment les hémolysines exercent-elles sur le globule rouge une action agressive aboutissant à la perméabilité de la paroi globulaire à l'hémoglobine.

D'après les travaux récents, il est admis que l'hémolysine formée se fixe sur les globules rouges in situ, fragilisent ces globules et que ceux-ci, dès lors sous des influences minimes, vont être capables d'abandonner leur hémoglobine. Le mécanisme de cette hémolyse serait pour M. Nolf, le suivant : « Nous savons, dit l'auteur, que les enveloppes des hématies jouent le rôle d'antigène, nous savons que l'anticorps et le complément se fixent sur elles en un complexe insoluble, par un processus irréversible que l'on ne peut mieux appeler qu'une coagulation, étant donnée la nature chimique des facteurs qui y participent.

Nous resterons donc sur le terrain des faits en disant que l'hémolyse par le sérum est dûe à la coagulation, dans l'épaisseur de la membrane de l'hématie, de plusieurs substances protéiques du sérum dont l'une est l'anticorps et l'autre le complément. »

Ainsi, il est vraisemblable que les hémolysines, là où elles se forment, atteignent directement les hématies, altèrent leur paroi, les rendent fragiles. Celles-ci seront dès lors dissoutes plus facilement dans les solutions chlorurées hypotoniques, et cette fragilité globulaire sera le seul signe périphérique traduisant la présence d'une hémolysine.

Toutefois, pour être très vraisemblable, ce rôle d'une hémolysine locale n'est pas démontré; il ne constitue qu'une hypothèse. Il est des cas bien définis où on a pu ainsi constater une hémolysine locale, tels les épanchements hémorragiques, sans hémolysine dans la circulation, où cette hypothèse devient un fait certain. Mais ici, ne connaissant pas le siège de cette hémolysinémie, on ne peut pas affirmer qu'il soit. D'autre part, si l'hémolysine en tant qu'antigène a une affinité constante pour la paroi globulaire, on peut se demander pourquoi il existe des cas où l'hémolysine est libre dans la circulation.

C'est alors le cas d'envisager d'autres objections. Ainsi que l'ont montré Jousset et Paraskevopoulos et M. Troisier, il existe des cas où des hématies fragilisées n'hémolysent pas faute d'une quantité suffisante d'Alexine et dans ces cas l'addition d'une quantité minime d'un sérum renfermant du complément suffit

à provoquer l'hémolyse. Dans le cas qui nous intéresse, cette circonstance expliquerait peut-être aussi pourquoi la résistance globulaire se montrait plus faible dans le sang total que dans les globules déplasmatisés, qui par lavage dans du sérum oxalaté ont été privés de tout complément. Ces derniers, bien que fragilisés, n'auraient pas hémolysé faute d'alexine. Mais l'épreuve de Widal et Weissenbach comprenant entre autres manipulations l'adjonction au mélange : XX gouttes sérum à étudier + I goutte globules rouges normaux, de V gouttes de sérum alexique de cobaye, permet, en présence d'un résultat négatif, d'exclure l'hypothèse d'une hémolysine qui ne se serait pas manifestée par insuffisance ou absence d'alexine.

D'autre part, on pourrait se demander aussi s'il ne faut pas incriminer une imperfection de méthode dans la recherche des hémolysines. A cela, il est difficile de répondre d'une manière absolue, mais il est vraisemblable qu'à mesure que la nature des diverses hémolysines sera mieux connue, des procédés plus précis et plus sensibles permettront de plus amples recherches. Ainsi que le pensent MM. Guillain et Jean Troisier, il est probable qu'il existe des états hémolytiques avec ictère, anémie, ou hémoglobinurie qui ne peuvent donner encore « leur preuve ». Sans doute, disent ces auteurs, des méthodes plus précises permettront d'étudier ces états hémolytiques qui aujourd'hui ne peuvent qu'être soupçonnés. Dans notre cas personnel, nous avons employé, ainsi que

nous l'avons dit, les seules méthodes actuellement proposées et elles ont été toutes d'accord pour donner un résultat négatif. On ne peut donc, à ce point de vue ne conclure qu'avec réserve.

Enfin, et c'est le dernier point que nous discuterons, bien que la pigmentation cutanée dans les cirrhoses pigmentaires n'évolue pas par poussées, ne pourrait-on penser qu'il en soit ainsi pour l'hémolyse. La lenteur du processus de sidérose comparé au processus d'hyperbiligénie et d'ictère expliquerait pourquoi tandis qu'à des poussées d'hémolyse on peut voir succéder des poussées d'ictère, on ne voit pas succéder des poussées de pigmentation. Par là la cirrhose bronzée se rapprocherait de divers états hémolytiques particulièrement de l'hémoglobinurie paroxystique.

B) Pourquoi existe-t-il de la fragilité globulaire ?

La réponse à cette deuxième question est maintenant simplifiée. Il y a fragilité globulaire par fixation sur les hématies d'une hémolysine.

Ceci n'explique pas cependant pourquoi nous avons toujours constaté une différence entre la résistance des hématies lavées et celle des hématies non lavées.

Peut-être le passage de ces hématies sensibilisées dans une solution d'oxalate de potasse a-t-elle pu, dans ce cas, contrairement à ce qui se produit d'habitude (Widal, Abrami et Brûlé) entraîner une augmentation de la résistance globulaire. Il ne faudrait pas croire que ce caractère spécial est en rapport avec

la glycémie nous avons eu l'occasion de rechercher dans des conditions d'expérience absolument semblables, la résistance globulaire comparativement dans le sang total et dans les globules déplasmatisés, chez des diabétiques simples et nous n'avons pas observé de différence. Nous avons obtenu des chiffres tels que les suivants, chez un diabétique gras :

ST : H.I. = 42 H.N. = 38 H.T. = 30.
GD : H.I. = 42 H.N. = 36 H T. = 28.

Nous pensons plutôt que ce caractère si curieux observé dans notre cas est d'ordre physico-chimique. Le contact d'une solution saline oxalatée a peut-être précipité à la superficie d'hématies à peine fragilisées une couche de sels de chaux, qui ont augmenté la résistance de la membrane globulaire. Cette manière de voir mériterait une étude plus approfondie car, dans la règle, il se produit le phénomène inverse et l'augmentation de résistance après était un phénomène spécial chez notre malade. Il est nécessaire, à l'avenir, d'étudier, à ce point de vue, les autres diabètes bronzés.

Nous signalerons également ici les modifications de résistance dûes à l'acétonurie, bien qu'elles ne soient pas conformes à ce qui a été publié jusqu'ici. Notre malade a manifestement augmenté sa résistance globulaire dès le moment où est apparue l'acétonurie. « Dans le coma diabétique, dit M. Chalier, la fragilité globulaire est manifeste, elle tient vraisemblablement à l'état d'acidose, et plus spécialement on

peut mettre en évidence l'action hémolysante de l'acétone ». Dans le cas qui nous occupe, le coma diabétique était en cause, l'acétone et l'acide diacétique existaient en abondance dans les urines, et pourtant la résistance a augmenté au point de devenir presque normale. Il est possible que l'acétone, dans certaines circonstances lorsque son action est lente et progressive, agisse à la manière des sels biliaires, qu'elle provoque de la part du sérum la formation d'un anticorps de défense qui mette le globule rouge à l'abri de son action toxique.

Si donc nous voulons maintenant résumer cette discussion sur les hémolysines, et la fragilité globulaire, nous dirons ceci. Nous n'avons pas trouvé chez notre malade d'auto ni d'isohémolysine libre dans son sérum, mais il est vraisemblable que l'état de fragilité globulaire qu'il présente est cependant en rapport avec la production d'une hémolysine qui, ou bien n'apparaît jamais dans le sérum, mais fragilise seulement les globules, ou bien n'apparaît que par poussées intermittentes et de très courte durée, au cours desquelles la recherche n'aurait pas été faite. Cette fixation d'hémolysines a comme traduction une fragilisation des hématies. Mais cette fragilité est de moyenne intensité, souvent variable et il faut faire desexamens en séries pour la déceler.

II. — Formule sanguine

Résumant les examens qui ont été publiés dans les principales observations de cirrhoses bronzées, il semble qu'on puisse considérer comme habituels les signes suivants, en dehors de la question des hémolysine :

Anémie globulaire : toujours légère, quelquefois même complètement absente. Oscille en général entre 3.500.000 et 4.000.000.

Taux de l'hémoglobine : Normal ou voisin de la normale (80 à 100 au Tallqvist.)

Absence constante d'hémoglobinhémie, mais souvent *légère bilirubinémie.*

Figures de rénovation sanguine toujours discrètes, dans beaucoup d'observations même non signalées. Absence habituelle d'hématies nucléées; fréquence un peu plus grande d'hématies granuleuses.

Les globules blancs sont en général normaux. Dans quelques observations ils ont été trouvés augmentés. *L'équilibre leucocytaire* est conservé.

Sérum : On ne signale généralement rien d'anormal, sauf la légère coloration ictérique. Dans notre observation, nous avons mentionné la lactescence. Enfin, on n'a jamais trouvé dans le sérum de pigment ferrugineux libre.

En somme, processus de légère anémie sans insuffisance hématopoïétique, ce qui explique la continuité de l'encombrement ferrugineux malgré la persistance du processus destructeur.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE

I. Déterminisme réciproque des symptômes : diabète, cirrhose et pigmentation

Entre les trois grands signes cliniques, diabète, cirrhose et mélanodermie, dont la réunion constitue l'entité « diabète bronzé », y a-t-il un enchaînement, un rapport de cause à effet; autrement dit quel est le déterminisme de chacun de ces symptômes dans l'éclosion de la maladie, telle est la première question qui se pose.

Un premier fait se dégage tout de suite à la lecture des observations : c'est le moment d'apparition de la mélanodermie : celle-ci est toujours tardive et consécutive aux autres manifestations cliniques. C'est donc dans le diabète ou la cirrhose qu'il convient de rechercher le *primum movens* de la maladie. Or, qu'observe-t-on encore à l'étude de ces mêmes observations : C'est

que tandis que la cirrhose est signalée dans presque tous les cas, le diabète ne l'est pas toujours. Il manque quelquefois pendant toute la maladie; souvent il n'apparaît qu'à une période de celle-ci à titre d'épiphénomène passager. D'une façon presque constante, il disparaît à la fin. L'apparition de la glycosurie ne semble donc pas apporter de trouble à l'évolution de la cirrhose pigmentaire si ce n'est qu'elle n'en hâte peut-être l'évolution.

Dans notre observation personnelle, le malade a accusé des signes de cirrhose hépatique un an avant de présenter les premières manifestations diabétiques.

Cela ne veut pas dire que le diabète est fatalement secondaire à la cirrhose, mais néanmoins c'est là le cas le plus fréquent. Au surplus, si on rapproche ces faits des cas de cirrhoses diabétiques non pigmentaires, que voit-on? C'est que tandis qu'il est exceptionnel d'observer des diabétiques non entachés d'éthylisme, devenir cirrhotiques, l'inverse est fréquent. Ces diabètes survenant au cours d'une cirrhose, le plus souvent hypertrophique, appartiennent aux formes de diabète par hyperhépatie (Gilbert, Castaigne et Lereboullet). Il s'agit alors presque toujours de grands diabètes, avec glycosurie souvent énorme, hyperazoturie et cachexie rapide.

Il en est exactement de même des rapports des diabètes et des cirrhoses pigmentaires, la mélanodermie n'étant qu'un troisième facteur surajouté, en partie indépendant des deux autres. C'est dire que c'est à

l'hyperhépatie que beaucoup d'auteurs rapportent avec Gilbert et Castaigne, l'apparition du diabète. Signalons cependant que pour d'autres auteurs, le diabète dépendrait de lésions secondaires du pancréas. Quoiqu'il en soit, il s'agit toujours de formes graves dans leur évolution.

Comme d'autre part, à l'origine des cirrhoses pigmentaires on trouve d'une façon constante l'éthylisme, c'est en somme à ce facteur qu'il est le plus vraisemblable actuellement de reporter l'origine de la maladie. Et alors, ainsi que le pense M. Gouget, la cirrhose pigmentaire diabétique ne serait plus qu'un cas particulier de cirrhose pigmentaire alcoolique; peut-être enfin peut-on ajouter à cela que le diabète est une complication plus fréquente des cirrhoses pigmentaires que des cirrhoses non pigmentaires.

Ce premier point établi, de la *priorité de la lésion hépatique sur le diabète,* entraîne à rechercher quel est le déterminisme de ces deux facteurs dans l'apparition de la mélanodermie. Pour répondre à cette question, il suffit de rappeler les faits : 1° Il est fréquent de rencontrer histologiquement de la sidérose hépatique dans nombre de cirrhoses de cet organe. 2° Il existe une entité bien établie, la cirrhose pigmentaire sans diabète, ou la mélanodermie est en tous points semblable à celle de la cirrhose pigmentaire diabétique. 3° Dans tous les cas de syndromes pigmentaires où existe le diabète, on retrouve la cirrhose ou tout au moins une lésion du foie. De tout cela on peut conclure qu'un fait semble nécessaire à

l'apparition du syndrome pigmentaire. C'est la cirrhose du foie. Le diabète est un phénomène secondaire dû ou à la cirrhose, ou à une lésion pancréatique, ou à un trouble de la nutrition dû à l'alcoolisme qui a produit la cirrhose.

Est-ce à dire pour cela que l'on doive conclure à l'origine purement hépatique de l'hémosidérose et faire des cirrhoses pigmentaires des maladies dues uniquement à un trouble dans le fonctionnement de la cellule hépatique, ou faut-il rechercher un ensemble de troubles pluriglandulaires? Ou bien doit-on, avec d'autres auteurs, chercher dans le sang la cause initiale de l'infiltration pigmentaire? C'est ce que nous allons discuter maintenant, mais auparavant nous exposerons successivement les théories pathogéniques proposées par Castaigne, dans le traité des maladies du foie, d'une part, et par Duvernay, dans sa thèse, d'autre part :

II. — Théorie de Castaigne

Cet auteur établit d'abord que les pigments ferrugineux ne sont pas formés dans l'intimité du sang circulant, *mais seulement au niveau du foie,* et conclut à ce sujet de la façon suivante : « Nous croyons pouvoir admettre que même dans les cas de lésions intenses des globules rouges le pigment ocre n'existe pas tout formé dans le sang. Mais comme les hématies

ont une résistance diminuée, elles se détruisent plus facilement non seulement dans les organes normalement hématolytiques, mais même au niveau de certains organes glandulaires tels que le rein, dont le rôle dépurateur du sang s'exerce contre tous les corps étrangers et en particulier aux dépens des globules rouges dont la résistance est tellement diminuée qu'ils ne peuvent plus jouer un rôle utile. Cette destruction des hématies au niveau des différents organes baignés par le sang, nous expliquera les localisations des pigments ferrugineux au niveau des reins au cours de la sidérose, *et nous opposerons ce caractère à la non pigmentation des reins des malades atteints de cirrhoses pigmentaires vraies.* Cela tient à ce que dans ces derniers cas, le fer s'accumule dans le foie *par suite d'une aptitude plus grande qu'a la cellule hépatique pour le fixer et non pas en raison d'une fragilité plus grande des globules rouges,* qui dans ces conditions, ne seront pas détruits au niveau des organes baignés par le sang. C'est donc par conséquent qu'il y a un second mécanisme de la formation de la rubigine. »

Ainsi, Castaigne distingue nettement la sidérose qui survient au cours du diabète bronzé et dont il fait un processus purement hépatique des autres hémosidéroses où il fait intervenir les lésions sanguines.

L'auteur établit en second lieu comment les pigments ferrugineux sont formés *par les cellules hépatiques dont le fonctionnement est exagéré.* Il en donne une démonstration expérimentale en provoquant

un état d'hyperhépatie chez l'animal, par des injections d'une solution faible de pilocarpine dans le cholédoque ou par une solution très faible de chlorure de zinc. Chez l'animal ainsi préparé, il fait une injection intra-portale d'une solution ferrugineuse, et constate que le foie accumule le fer sous forme de pigment.

Castaigne, étudiant ensuite, le sort de ce fer accumulé dans le foie, distingue les cas où la cause déterminante de la pigmentation est passagère et dans lesquels le fer peut être utilisé pour la rénovation des globules rouges, de ceux où la cause est continue et dans lesquels la cellule hépatique (dont la teneur en fer est limitée, même quand elle est en état d'hyperhépatie) a tendance à se débarrasser d'une partie de ses pigments.

Ici, l'auteur explique alors comment il conçoit cette dissémination du pigment :

La voie lymphatique constitue par excellence la voie d'élimination du pigment contenu dans le foie. Et la première étape du pigment qui abandonne le foie est l'étape lymphatique abdominale. Si le pigment est peu abondant, tout se borne là. Mais que la quantité de fer soit plus abondante, l'étape abdominale est suivie d'une *étape médiastinale* constituée par une infiltration considérable de tous les ganglions péritrachéobronchiques et par l'injection pigmentaire du réseau lymphatique situé sous la plèvre viscérale et sous le péricarde. « Ainsi s'explique l'infiltration si fréquente du cœur dont le système lymphati-

que si riche est infiltré de pigments que la cellule musculaire arrive à absorber ainsi ».

« *La généralisation du pigment à tout le système lymphatique périphérique,* finit par être réalisée, ce qui explique la possibilité de retrouver le pigment ocre dans le tissu cellulaire sous-cutané, où il est absorbé par les glandes sudoripares qui servent à l'éliminer. »

« *La transformation en pigment noir* est encore un moyen qu'emploie l'organisme quand le pigment ocre est trop abondant. Il semble que ce soit là un processus qui facilite l'élimination. »

Telle est la théorie proposée par Castaigne. L'auteur ajoute : « En somme, l'étude des variations pathologiques du fer hépatique nous a appris, au point de vue de la physiologie pathologique que l'infiltration ferrugineuse du foie n'est pas une dégénérescence; qu'elle ne peut pas provoquer, à elle seule, la sclérose du foie; mais que jusqu'à un certain point elle renforce les fonctions du foie et qu'elle constitue une réserve ferrugineuse que la cellule hépatique pourra utiliser ultérieurement pour les besoins de l'organisme dans le cas où la maladie causale évolue vers la guérison. »

III. — Théorie de Duvernay

Toute différente est la théorie exposée par Duvernay dans sa thèse en 1905.

« Cet auteur, s'appuyant sur l'expérimentation et la clinique, démontre qu'une hémolyse suffisamment prolongée amène toujours : d'abord de la surcharge pigmentaire ferrugineuse des organes, puis de la mélanodermie. Lorsque le foie est sain, l'hémolyse n'aboutit le plus souvent qu'à la première lésion, l'hémosidérose viscérale ; quand il est malade et parce qu'il est malade, le stade suivant est atteint facilement, c'est le cas notamment des cirrhoses. Une cirrhose avec une hémolyse suffisamment prolongée, pourra donc s'accompagner de pigmentation ferrugineuse des organes et de mélanodermie ; ce sera une cirrhose pigmentaire. »

Tel est le résumé succinct de cette théorie. Voici, d'autre part, sur quelles considérations son auteur se fonde pour l'établir. Il admet à l'origine de l'hémosidérose une mise en liberté d'hémoglobine qui peut être d'ailleurs minime, et si on ne constate pas cliniquement cette hémolyse, elle n'en existe pas moins ; on peut, dit Duvernay, presque toujours, retrouver dans l'histoire du malade, quelque temps avant la pigmentation, une cause possible d'hémolyse (grippe, affection pulmon. ou intestinale, etc.).

La cellule hépatique hyperfonctionne pour transformer cetet hémoglobine. Elle se pigmente d'autant plus vite et devient insuffisante à sa tâche d'une façon d'autant plus précoce, que la sclérose hépatique prive l'organe d'une plus grande quantité de son élément noble. Alors survient la généralisation de la sidérose et voici comment Duvernay l'explique : L'hémoglo-

bine non transformée par le foie est amenée à tous les organes comme elle l'était au foie, c'est-à-dire dissoute ou incluse dans des globules blancs qui la dissolvent. Ces organes vont dès lors suppléer le foie insuffisant et transformer cette hémoglobine dans leur propre parenchyme. « Mais ici encore il s'agit d'un acte fonctionnel véritable et non d'une simple infiltration. » Ainsi, les cellules hépatiques et les autres cellules glandulaires, se pigmentent suivant un processus analogue. Quant à la pigmentation de la peau, elle est dûe à la réduction à l'air d'un pigment non ferrugineux éliminé par ces mêmes cellules dans le sérum sanguin et qui est de l'hématoporphyrine ou de la mélanine, comme il arrive toutes les fois que de l'hémoglobine est transformée en dehors du foie.

« Pour résumer cette pathogénie, nous pouvons dire, écrit l'auteur, que les syndromes pigmentaires se réduisent à une cirrhose hépatique avec ou sans glycosurie au cours de laquelle se produit une hématolyse suffisamment prolongée pour permettre à l'hémosidérose et plus tard à la mélanodermie, qui en sont la conséquence, de parcourir les différents stades de leur généralisation. »

IV. — Théorie de Chalier

D'accord avec la théorie de Duvernay, Chalier, dans l'article récent précité (10 mai 1913) conclut

que le groupe des cirrhoses pigmentaires ne doit pas être séparé des autres états pathologiques avec pigmentation ferrugineuse des organes. Il n'a pas d'individualité propre et, contrairement à l'opinion des auteurs classiques, le fer pigmentaire est ici, comme là, le résultat d'une hémolyse. D'un mot, nous dirons qu'il s'agit dans l'un et l'autre cas d'une *hémolyse sidérogène.*

V. – Discussion générale

Nous voyons, en résumé, dans ces 3 théories, deux idées qui s'opposent : celle de Castaigne, qui rattache la sidérose à un hyperfonctionnement hépatique, et celle de Duvernay-Chalier où la sidérose est attribuée à un encombrement par les déchets d'hémoglobine produits par une hémolyse. Ces deux théories en présence sont très différentes l'une de l'autre, puisque la première fait de l'infiltration pigmentaire un acte purement passif, la deuxième un acte, au contraire, actif, un acte vital. Tandis que pour Castaigne, l'hyperhépatie est à la base du syndrome et l'infiltration des autres viscères un acte secondaire, c'est l'hémolyse qui constitue pour Duvernay et Chalier le point de départ, et l'infiltration pigmentaire résulte d'un hyperfonctionnement du foie comme des différents viscères.

Duvernay a vivement critiqué la théorie de l'hyperhépatie primitive et nous ne rappellerons pas les nom-

breuses objections, de fond et de détail, qu'il oppose à la théorie de Castaigne. Le lecteur les trouvera exposées tout au long dans un article de la Province Médicale du 6 avril 1912.

Toutefois, cette conception de l'hyperhépatie a conservé de nombreux partisans. Déjà, MM. Hanot et Chauffard, qui ont individualisé en 1882 la maladie qui nous occupe, admettaient l'hyperfonctionnement hépatique comme cause primordiale de la pigmentation et cette théorie est ainsi restée classique avec les travaux ultérieurs de Brault et Hayem, Gilbert, Castaigne et Lereboullet. Toutefois en 1885, Letulle, à propos de différents cas de diabète bronzé, avait formulé la théorie hémolytique de la sidérose, mais faute de démonstrations directes, cette théorie n'a pas convaincu tout le monde et l'hyperfonctionnement hépatique est demeuré pour beaucoup le facteur unique auquel il fallait tout rapporter. Ce n'est que récemment, dans ces dernières années et plus spécialement dans ces trois dernières années, que la théorie hémolytique a repris de l'avance grâce à des observations nouvelles plus complètes au point de vue de l'hématologie, et ici il convient de citer particulièrement les observations que nous avons rapportées de Gouget et de Chalier.

Mais avant d'exposer ces faits, remis à l'ordre du jour grâce à des arguments nouveaux, nous croyons cependant devoir envisager la question de l'hyperhépatie. Tout d'abord nous nous demandons si cette

hyperhépatie est constante et obligatoire et s'il en est ainsi, si celle-ci est primitive ou secondaire.

En faveur de l'hyperfonction du foie, les principaux signes à rechercher sont :

a) l'augmentation du taux de l'urée et du rapport de l'urée à l'azote total ou coefficient d'utilisation azotée.

b) l'exagération de la fonction biligénique qui peut se manifester, autant par l'hypercholie fécale que par la diminution du rapport des corps gras excrétés aux corps gras ingérés.

c) l'absence dans les urines d'urobiline qui indiquerait au contraire une diminution relative de l'activité hépatique, l'uroérythrine en signalant l'insuffisance réelle (A. Robin).

d) l'hyperglycémie, dans la période d'état au moins de la maladie.

e) la prédilection du pigment, au point de vue anatomo-pathologique, pour tout ce qui est cellule saine, son absence dans toute cellule dégénérée indiquant sinon un rapport étroit entre la fonction cellulaire et la pigmentation, du moins une sorte d'antagonisme entre la dégénérescence cellulaire et l'infiltration pigmentaire.

Ainsi recherchée, l'hyperhépatie apparaît comme un phénomène banal au cours de la période d'état des syndromes pigmentaires et par suite elle est admise par presque tous les auteurs. Toutefois, bien que très commune, cette manifestation de la suractivité hépatique n'est cependant pas absolument constante. MM.

Roque, Chalier et Nové-Josserand, dans un article récent, signalent son absence possible; et bien plus, MM. Claude et Sourdel ont montré qu'on pouvait observer un syndrome d'insuffisance pluriglandulaire au cours de l'hémosidérose viscérale : « Cette sidérose pigmentaire due à une destruction globulaire de cause toxique finit pas être une cause de perturbation fonctionnelle des glandes à sécrétion interne qui, s'ajoutant sans doute aux altérations cellulaires légères, résultant de la tuberculose et de l'alcoolisme, explique l'apparition de phénomènes d'insuffisance glandulaire observés chez ces malades. »

Dans notre cas personnel, nous n'avons jamais constaté de signes d'insuffisance hépatique nette ; en particulier, nous n'avons jamais constaté de traces d'urobiline dans les urines. Nous n'avons pas de même constaté de signes d'insuffisance pancréatique; l'épreuve de Tawamura a été négative. La réaction d'Abderhalden a été trouvée, d'autre part, deux fois sur deux positive pour les capsules surrénales et une fois pour le corps thyroïde; ces dernières réactions semblent donc indiquer des atteintes viscérales portant sur des glandes à sécrétion interne. Mais, somme toute, nous n'avons pas observé de troubles nets au point de vue du fonctionnement des diverses glandes, ni en moins, ni en plus. Particulièrement en ce qui concerne le foie, la glycosurie d'une part, le taux de l'urée d'autre part et enfin la coloration normale des matières fécales jointe à la parfaite digestion des graisses, tendent à faire croire que le foie a sinon hy-

perfonctionné, du moins été suffisant à sa tâche, puisque malgré une partie de l'organe perdue par la sclérose, le reste a suffi à empêcher l'apparition de troubles d'insuffisance hépatique.

C'est alors le lieu de se demander si cette hyperhépatie est cause ou conséquence de l'infiltration pigmentaire, puisque l'hyperactivité du foie est un fait à peu près commun à tous les cas de sidérose. L'expérience de Castaigne consistant à produire expérimentalement de l'hyperhépatie et à injecter un sel de fer dans la veine porte, ne prouve pas, comme le fait remarquer Duvernay, le rapport de cause à effet signalé par l'auteur, puisque à l'hyperactivité du foie il ajoute en somme indirectement les conditions d'une destruction sanguine.

Duvernay n'hésite même pas à dire que c'est plutôt l'inverse qui lui semble vrai : la pigmentation engendre l'hyperactivité.

Si l'infiltration pigmentaire provoque l'hyperactivité, on comprend que dans les sidéroses banales d'origine nettement hémolytique, telles les sidéroses des ictères hémolytiques, on puisse observer de l'hyperhépatie. Si on renverse la proposition et fait de l'hyperactivité, le phénomène primitif, on se demande dès lors pourquoi, dans l'anémie pernicieuse par exemple il y aurait hyperhépatie.

Ainsi que le pense Chalier, il nous semble que la seule observation qui démontrerait l'origine purement hépatique d'une sidérose viscérale, serait celle qui, en l'absence certaine de toute lésion du sang,

montrerait une sidérose uniquement hépatique et surtout pas splénique. Or, cette observation n'existe pas encore, ni cliniquement ni expérimentalement. Ainsi que nous l'avons dit, l'expérience de M. Castaigne aurait réalisé ces conditions si elle s'était limitée à l'injection de pilocarpine dans le cholédoque. L'injection consécutive intra-portale d'une solution ferrugineuse, équivaut à une hémolysinémie quelconque.

Si bien que, pour être certainement très fréquente, l'hyperhépatie nous apparaît comme devant être bien souvent, sinon toujours, un phénomène secondaire, et dans les cas où elle est primitive, cette hyperhépatie est vraisemblablement incapable de conditionner à elle seule une sidérose; elle a besoin d'un autre facteur au moins aussi indispensable, c'est l'apport suffisant et prolongé de déchets globulaires, d'où qu'ils viennent.

Pour exagérer sa fonction martiale comme pour exagérer sa fonction biligénique, le foie a besoin d'auxiliaires, et parmi ceux-ci la rate est certainement l'organe dont l'association fonctionnelle est le plus indispensable, ce qui explique la constance de la pigmentation splénique associée à la pigmentation hépatique et souvent prédominante sur cette dernière. On a montré que chez des chiens porteurs d'une fistule biliaire, l'extirpation de la rate diminue de moitié la teneur de la bile en pigment. Le foie est incapable d'hyperfonctionner suffisamment pour remplacer l'hématolyse splénique absente. Or, comme ces deux fonctions, biligénique et martiale, se tiennent de très près

et ne sont en somme que deux manifestations différentes d'un même acte physiologique, il est logique de penser que dans les destructions globulaires importantes où la cellule hépatique élimine plus de bilirubine et fixe plus de fer, le matériel nécessaire est fourni par la rate. Autrement dit l'hyperhépatie ne peut à elle seule créer une sidérose, elle ne peut qu'y contribuer, en favoriser l'évolution, en utilisant mieux le matériel qui lui est offert.

D'ailleurs, ces arguments n'existeraient-ils pas, que la simple coexistence d'une infiltration ferrugineuse des viscères et d'une fragilité globulaire manifeste, semble imposer le rapprochement de ces deux états. Et d'autre part, s'il nous est permis de pousser plus loin la juxtaposition de ces deux faits, n'est-il pas très logique de penser que l'hémolyse a dû être le fait initial et que le foie n'a hyperfonctionné que parce que cette circonstance l'y a en quelque sorte obligé, pour débarrasser l'organisme d'un produit dès lors inutilisable. Et on ne comprendra alors que mieux, ainsi que le fait remarquer Duvernay, que le foie hyperfonctionne d'autant plus qu'il aura moins de parenchyme intact, c'est-à-dire qu'il sera plus scléreux.

Nous admettons donc à ce point de vue la théorie de Duvernay, parce qu'elle nous semble plus conforme aux faits. Nous nous rallions d'autant mieux à cette théorie hémolytique qu'un fait nouveau, qui n'avait pas été démontré en 1905 quand parut la thèse de Duvernay, est venu lui donner un point

d'appui, sinon une démonstration d'une très grande importance, c'est la diminution de la résistance globulaire, traduction d'un état hémolytique non douteux. Aussi, dans des travaux récents de Chalier, de Marcel Labbé et Bith, de H. Claude et Lourdel, cette conception pathogénique est-elle facilement acceptée.

Nous nous attacherons seulement, pour terminer ce travail, à pousser plus loin la recherche de la cause première de cet état hémolytique qui engendre la sidérose. Pour que cette pathogénie soit complète, en effet, il ne suffit pas de dire que l'hémolyse est la cause de la sidérose; il faut encore rechercher quelle est la cause même de l'hémolyse.

Cette recherche est d'autant plus intéressante que les travaux de ces dernières années tendent à rapprocher de plus en plus sous le cadre de l'hématolyse des affections très dissemblables et jusqu'à présent sans liens cliniques ou pathogéniques apparents : ictères hémolytiques acquis ou congénitaux, hémoglobinurie paroxystiques, anémies pernicieuses avec ictère, syndromes pigmentaires en général. De plus en plus, ces affections, qui appartenaient à la pathologie du foie, du rein ou d'autres organes, tendent à appartenir à la pathologie du sang et peut-être des organes hématopoiétiques.

Au cours de ces divers types cliniques de l'hématolyse, l'étiologie souvent est obscure, mais cependant, dans un grand nombre de cas on a pu mettre en évidence le rôle de l'un des deux facteurs suivants,

qui ont une si large part dans la pathologie générale : *l'infection* et *l'intoxication.*

N'est-il pas extrêmement commun de retrouver les *infections aiguës* pneumococciques, streptococciques, à l'origine de divers ictères, dits *infectieux ?*

N'est-il pas admis aujourd'hui que l'*infection paludéenne* est la cause de maintes cirrhoses pigmentaires ? (Blasi, Sacquépée).

Ne tend-on pas à voir actuellement à l'origine de l'hémoglobinurie paroxystique une infection qui est le plus souvent la *syphilis.* (Salin).

La *syphilis secondaire* (Gaucher et Giroux, de Beurmann), la *tuberculose* (Landouzy, Gougerot et Salin, Macaigne et Valery-Radot), ne sont-elles pas responsables de certains ictères avec hémolysines dans le sérum ?

Et pour faire également la part de l'*intoxication*, ne suffit-il pas de rappeler les cas d'*ictère chloroformique* (Quénu et Küss, *saturnin* (Léon Bernard et Troisier), *éthylique*, sans parler des intoxications aiguës, où on a retrouvé des hémolysines dans le sérum.

Il est ainsi bien naturel de penser, en présence du diabète bronzé, l'un des types peut-être le plus net des syndromes hématolytiques, à l'un de ces deux facteurs infection ou intoxication. Comme l'expérience a montré l'extrême fréquence de l'un, d'une part, l'absence habituelle de l'autre, d'autre part, il n'est pas surprenant que les auteurs, et particulière-

ment M. Gouget, aient mis en avant le rôle important, capital, de l'*éthylisme*.

Nous admettrons donc à l'origine du diabète bronzé, l'intoxication chronique par l'alcool. Ce facteur ne nous semblant pas pouvoir être mis en doute, il reste à se demander par quel mécanisme il produit l'hématolyse.

Ici il conviendrait peut-être de rappeler les travaux ayant rapport à l'origine des hémolysines, particulièrement les faits rapportés par MM. Guillain et Troisier et Nolf, au Congrès de Lyon. Nous ne le ferons pas cependant parce qu'ils n'ont pas de rapport direct avec notre sujet et nous nous bornerons à discuter le rôle de la rate qui nous paraît le plus important, et à ce point de vue le mieux étudié.

La rate, en effet, présente fréquemment les caractères suivants qui sont ceux des rates dites hémolytiques, bien exposés dans la thèse de Chevallier, et que nous résumons : volume exagéré; corpuscules de Malpighi riches en figures de caryocinèse; cordons de Billroth hypertrophiés, remplis de leucocytes gavés de pigment. Les sinus contiennent généralement un mélange de sidérocytes très pâles et de sidérocytes gavés. Parfois ils regorgent de sidérocytes gavés, alors que les cordons sont étroits, conjonctifs et dépourvus de sidérocytes. Cet aspect signifie, semble-t-il, un fléchissement de la fonction splénique (Chevallier).

Ce même auteur donne un exposé particulièrement instructif de l'évolution de la rate hémolytique :

a) Quand le processus hémolytique est intense bien que progressif, deux périodes se succèdent à bref délai : la première est caractérisée par une accumulation de pigment ; celui-ci peut représenter un stade peu avancé de la destruction de l'hémoglobine et donner imparfaitement la réaction du bleu de Prusse.

Le deuxième stade se révèle par l'exode leucocytaire et se termine par la pseudo-conjection de remplacement.

b) Au cours des processus chroniques la rate hémolytique traduit l'effort de l'organisme pour récupérer le fer qui est libéré, mais au bout d'un temps variable, l'insuffisance splénique s'installe par sclérose pulpaire et par encombrement.

La sclérose pulpaire résulte peut-être à la fois de l'intoxication causale et de l'intoxication par les déchets sanguins.

L'encombrement peut être provisoirement expliqué comme suit :

La rate accapare d'abord tout le fer libéré. Les éléments nobles se multiplient, afin de redonner ce fer à l'organisme. Mais d'une part de nouvelles doses de fer arrivent sans cesse à l'organe, d'autre part le fer hémoglobique est peu assimilable. Malgré son hypertrophie, la rate succombe à sa tâche ; le fer s'accumule dans les organes vicariants et dans les parenchymes éliminateurs. Les caractéristiques de l'insuffisance splénique sont réalisées.

La reproduction expérimentale de l'encombrement splénique est facile à obtenir. Il suffit d'injecter sous

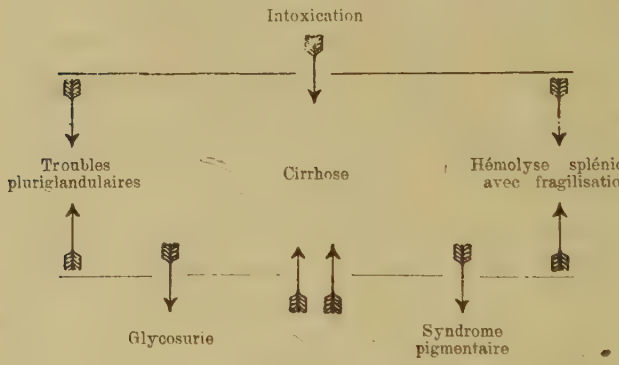
la peau de cobayes, des doses fortes et répétées de sirop d'hémoglobine. Il semble qu'associer du sucre à l'hémoglobine exagère les effets toxiques de l'hémoglobine.

Ce dernier point signalé par l'auteur est intéressant à rapporter. Mais le fait important c'est de retenir le rôle considérable que peut jouer la rate dans l'hémolyse.

Nous pouvons donc maintenant résumer l'enchaînement des faits tel que nous le concevons dans le diabète bronzé. A l'origine : intoxication par l'alcool. Cet éthylisme chronique entraîne des troubles morbides variés : d'abord une *cirrhose hépatique,* à type atrophique ou hypertrophique, associée ou non à des *troubles pluriglandulaires*, de cette association pouvant résulter le *diabète et la glycosurie.* D'autre part parallèlement à la cirrhose, l'éthylisme provoque des *lésions spléniques* et la formation d'une *hémolysine* locale qui entraîne un degré plus ou moins prononcé de *fragilité globulaire.* La cirrhose, jointe à l'hémolyse splénique règle l'apparition d'un *syndrome pigmentaire,* auquel pourra être associé ou non la glycosurie. Ce syndrome pigmentaire a pour caractère d'évoluer dès lors pendant longtemps *sans insuffisance hépatique,* ce qui est un facteur de *longue durée* et par suite favorable à la constitution du syndrome. A ce point de vue, l'*hyperhépatie, non seulement peut exister mais semble bien indispensable à l'apparition de la sidérose.* Si elle ne nous semble pas constituer le seul facteur, elle n'en est pas moins un facteur

d'une grande importance et qui justifie en partie le rôle capital qui lui est donné dans la théorie de Castaigne.

Autrement dit, selon que les troubles pluriglandulaires et particulièrement les troubles hépatiques et pancréatiques, provoqueront ou non le diabète on aura ou une cirrhose pigmentaire ou un diabète bronzé. On peut ainsi résumer dans le tableau suivant le schéma de cette évolution :



Ainsi comme le fait remarquer Duvernay, les théories actuelles ne peuvent être que fatalement mixtes, et la nôtre est dans ce cas. Nous voyons dans l'hémolyse la cause initiale, dans la cirrhose la cause adjuvante indispensable à la création du syndrome pigmentaire.

Quant à la généralisation du pigment, nous nous rallions à la théorie de Duvernay et voyons dans ce fait un acte d'association fonctionnelle, tendant à

suppléer les efforts d'un foie insuffisant bien qu'hyperactif.

Ainsi la *théorie hématogène*, qui fut pour la première fois opposée en France par Letulle, en 1885, à la *théorie hépatogène*, soutenue auparavant, en 1882, par Hanot et Chauffard, faute de démonstration rigoureuse, n'avait pu empêcher le développement de la conception classique de l'hyperactivité du foie. C'est aux travaux récents sur l'hématologie et en particulier aux recherches sur les hémolysines, qu'est dûe une théorie nouvelle, théorie mixte qui fait au foie et au sang leur part respective. Cette théorie bien exposée en 1905, par Duvernay, manquait d'un appui hématologique pour la confirmer; nous pensons que les observations récentes que nous avons rapportées, remplissent cette condition.

CHAPITRE V

TRAITEMENT

Nous avons exposé dans notre observation le résultat d'un traitement qui a eu sur la courbe de la glycosurie une influence rapide et très marquée puisqu'il a en quelques jours ramené la glycosurie à un taux voisin de cinq à six grammes au lieu de plusieurs centaines de grammes, taux habituel. Le traitement a consisté dans l'administration de cachets dont la composition était la suivante (d'après Diuguizli [1], de Tunis) :

Fenugrec..
Lupin..... aa = 1 gr.
Semen-contra.. = 0 gr. 50

Le premier jour, on administre 2 gr. 50 du mélange à jeun en un cachet et on augmente progressivement la dose jusqu'à concurrence de 45 grammes par jour, comme dose maximum, dans les cas difficiles. Il n'est

(1) Le travail du Docteur Diuguizli a été récemment présenté à l'Académie de médecine par le professeur Albert Robin. (Bull. de l'Académie de médecine, 30 décembre 1913).

pas toujours nécessaire d'y associer le régime. Comme le montre notre courbe, le traitement a en même temps, produit une diminution de la densité de l'urine. Mais nous n'insisterons pas davantage sur ce traitement dont des essais récents n'ont pas confirmé l'action et qui est encore à l'étude.

Il faut d'ailleurs, si on envisage l'évolution de la maladie et si on veut faire une médication pathogénique, s'attaquer plus à la maladie du sang elle-même qu'à la glycosurie et au diabète qui ne nous apparaît que comme un syndrome surajouté et secondaire.

C'est peut-être alors le lieu de discuter ici l'opportunité d'une splénectomie. Si on admet, en effet, l'origine splénique de l'hémolysine, l'ablation de la rate peut être théoriquement indiquée. Mais d'une part cela nécessite le diagnostic précoce de la maladie et nous savons qu'étant donnée l'évolution très lente de celle-ci, lorsque le diagnostic en est posé, il y a en général déjà fort longtemps que le syndrome est en évolution et vraisemblablement si on attend la mélanodermie pour intervenir, il y aura déjà longtemps qu'existera de la sidérose viscérale. D'autre part, même si l'hémolysine est uniquement splénique, si par conséquent la rate est bien le primum movens de la maladie, on a peu de chances de se trouver en face de sujets dans de bonnes conditions d'opérabilité puisque ceux-ci sont des cirrhotiques de plus ou moins ancienne date et souvent des diabétiques.

Malgré ces circonstances défavorables, la splénectomie, étant donné le pronostic de la cirrhose bronzée,

peut être tentée lorsque le diagnostic n'est pas fait d'une façon trop tardive. Le résultat de cette intervention dans certains syndromes spléniques, et celui qu'ont offert plusieurs statistiques dans la maladie de Banti, sont fort encourageants. A ce sujet, dans un article récent, M. Léon Kindberg, sur la Maladie de Banti et l'anémie splénique, rappelle les heureux résultats d'une intervention même tardive et il signale à ce propos la non-contre-indication de la cirrhose du foie dans la splénectomie. Le gros danger, dit-il, ce sont les hémorragies. Au cours de l'opération, l'hémostase est souvent difficile et parfois il se fait de terribles hémorragies secondaires comme dans le cas de MM. Œttinger et Marie.

En l'absence de cette intervention, il ne reste que l'unique ressource d la médication symptomatique. Et en premier lieu on pourra tenter de s'opposer au processus hémolysant. Dans ce but on a employé la *cholestérine;* Noël Fiessinger recommande dans les ictères hémolytiques un régime riche en cholestérine avec absorption de 0 gr. 60 à 1 gr. par jour de cholestérine. Cette médication pourrait donc trouver une application utile dans le diabète bronzé.

En dehors de cette manifestation, il reste à traiter le diabète et la cirrhose par les moyens habituels, en tâchant de maintenir le plus longtemps possible l'activité hépatique.

CONCLUSIONS

I°. — Les cirrhoses pigmentaires constituent un syndrome bien défini, caractérisé cliniquement par l'apparition de la mélanodermie au cours d'un cirrhose, et anatomiquemt par une sidérose viscérale généralisée ; le diabète apparaît fréquemment à une période de la maladie, constituant l'entité « *diabète bronzé* ».

II°. — L'anatomie pathologique a montré la nature ferrugineuse du pigment et permis d'affirmer son origine sanguine.

III°. — La cause de destruction sanguine ne réside pas dans le diabète qui n'est pas un phénomème contingent. Elle n'appartient pas non plus à la cirrhose, car d'une part, la grande majorité des cirrhoses ne se complique pas d'hémosidérose, et d'autre part la cirrhose elle-même peut manquer.

IV°. — L'hyperhépatie n'est pas non plus la cause initiale de la pigmentation. Cependant c'est un phénomène utile, car il permet une plus longue évolution du syndrome et donne à la mélanodermie le temps de se constituer. C'est de plus un phénomène de défense, nécessaire quand une grande partie du foie à été perdu par la sclérose.

V°. — La cause initiale réside dans une destruction sanguine de nature hémolytique. Cette hémolyse se traduit par la diminution de la résistance globulaire que l'on peut attribuer à la fixation d'hémolysines sur le globule rouge.

VI°. — Le lieu de production des hémolysines n'est pas absolument défini, mais il est vraisemblable que c'est en grande partie, sinon en totalité dans la rate qu'il se trouve.

VII° — Cet état hémolytique splénique semble une conséquence de l'éthylisme chronique comme la cirrhose elle-même, avec laquelle il concourt à la formation du syndrome pigmentaire. L'hémolysine crée des déchets globulaires ; le foie hyperfonctionne pour en débarrasser l'organisme ; il est suppléé dans ce rôle par les autres viscères, mais ces organes insuffisants à leur tâche, s'encombrent de déchets globulaires : ainsi apparaît la sidérose viscérale.

VIII°. — La glycosurie, quand elle apparaît dépend à la fois de troubles pluriglandulaires et de la cirrhose.

IX°. — La thérapeutique ne peut guère être qu'une thérapeutique symptomatique. Dans un but anti-hémolysant on peut prescrire la cholestérine. Enfin la splénectomie précoce pourrait rendre des services si, il était démontré que la rate est le lieu unique de formation des hémolysines.

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu : Le Président,
Albert ROBIN.

Vu : Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Dans cette bibliographie nous omettons volontairement tous les articles parus *avant 1905*. Pour ceux-ci nous renvoyons le lecteur à la bibliographie très complète exposée dans la thèse de Duvernay.

Brulé. — Les ictères hémolytiques acquis. (Thèse de Paris 1909).

Castaigne. — Les ictères hémolytiques. (*Journal médical français*, 15 mars 1910, page 101).

Le foie et le fer. Leurs rapports à l'état pathologique. (*Presse médicale*, 5 décembre 1906, page 786.

Les ictères hémolytiques avec sidérose pigmentaire du foie (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 15 novembre 1907, numéro 32, page 1211).

Castaigne et Chiray. — Manuel des maladies du foie et des voies biliaires. (Manuel Debowe, Achard et Castaigne. Masson 1910).

Castaigne et Weill. — Un cas d'hémorragie méningée avec biligénie hémolytique locale. Présence d'une sensibilisatrice dans le liquide céphalo-rachidien.

(*Compte rendus de la Société de biologie*, 19 juin 1909, page 1014).

Cathala et Daunay. — Hématies granuleuses et résitance globulaire à la naissance et dans les premiers jours. (*Société de biologie*, 9 mai 1908. page 801).

Recherches sur le sang et l'urine des nouveaux-nés pour servir à l'étude de l'ictère simple du nouveau-né. (*L'obstétrique*, Décembre 1908. page 561).

Caussade et Milhit. — Des sidéroses viscérales et plus spécialement des cirrhoses pigmentaires. (*Bulletin médical*, 1911. nos 31 et 32).

Chalier. — Les ictères hémolytiques (Thèse de Lyon 1909).

Ictère hémolytique acquis au cours des cirrhoses alcooliques du foie (*Revue de Médecine*, octobre 1911.

Chalier et Nosé-Josserand. — Hémolyse et cirrhose pigmentaire chez un diabétique. (*Presse Médicale*, 17 Février 1912, XIIe Congrès français de Médecine. Lyon, octobre 1911).

Du rôle de l'Hémolyse dans la pathogénie de l'anémie pernicieuse. (*Presse Médicale* 1913).

Roque, Chalier et Nosé-Josserand. — Etude critique de la conception des cirrhoses pigmentaires. Origine hémolytique de leur sidéroses. (*Revue de Médecine*, 10 mai 1913, p. 353.

Chalier, Nosé-Josserand et Boulud. — Sidérose viscérale, d'origine hémolytique. (*Société de biologie*, 17 mai 1912).

Documents relatifs à l'hémolyse sidérogène (*Société de biologie*, 21 mars 1913).

Répartition du fer pigmentaire et dosage du fer

dans les viscères au cours de divers états pathologiques (*Lyon Médical*, 23 Mars 1913.)

De l'origine hémolytique de la sidérose viscérale.

Du rôle primordial de la rate dans l'hémolyse sidérogène (*Lyon Médical*, 23 mars 1913.)

Infantilisme réversif et état des glandes à sécrétion interne au point de vue de la sidérose. (*Lyon Médical*, Avril 1913).

Sur la sidérose viscérale (*Société de Biologie*, 7 mai 1913).

Sur l'Hémolyse sidérogène. (*Société de Biologie*, 14 mai 1913).

Chalier et Charlet. — Etat de la résistance globulaire chez l'animal normal et splénectonisé. (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, Septembre 1911).

Chauffard. — Les Ictères hémolytiques (*Semaine Médicale*, 29 Janvier 1908, page 49.)

Chauffard et Noel Fiessinger. — Recherches expérimentales sur les rapports de l'hémolyse et les hématies granuleuses. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 29 novembre 1907, p. 1367.)

Nouvelles recherches sur la genèse des hématies granuleuses. (*Société de Biologie*, 15 Décembre 1907. p. 762).

Chauffard et Troisier. — Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. (*Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 10 juillet 1908 p. 94).*

Des rapports de certaines anémies splénomégaliques avec l'ictère hémolytique congénital. (*Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, p. 293, 19 Février 1909.)

Chauffard et Lœderich. — Etudes sur quelques formes cliniques de l'anémie pernicieuse. Formes curables. Formes secondaires. Forme ictérique. (*Revue de Médecine*, p. 653, 1905).

Chaufeard et Vincent. Hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu. (*Semaine Médicale*, 25 Décembre 1909, page 601).

Chevallier. — (Thèse de Paris 1913). « La rate organe de l'assimilation du fer ».

Claude et Sourdel. — Hémosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 juillet 1912.

Duvernay. — De l'Hémosidérose viscérale et des cirrhoses dites pigmentaires (Thèse de Lyon, 1905).

Considération sur la pathogénie des syndromes pigmentaires. (*Province Médicale*, 6 Avril 1912 page 155).

Ehné et Alexeieff. — De la résistance des globules-déplasmatisés dans l'anémie pernicieuse (*Société de Biologie*, 20 Juin 1908).

Fiessinger (Noel). — Les ictères toxiques et leur traitement. (Maloine 1913).

Fiessinger (Noel) et Abrami. — Des hematies à granulations. Procédés de coloration, valeur séméiologique. (*Revue de médecine*, p. 1, 10 janvier 1909).

Follet et Chevrel. — Hémorragies sous-arachnoïdiennes spontanées chez des jeunes gens. Considérations pathogéniques. Nouvel exemple de biligénie hémolytique locale. — (*Gazette des hôpitaux*, 1910, p. 547.

Gandy et Brulé.— Ictère hémolytique congénital. Autopsie. (*Soc médicale des hôpitaux*, 30 juillet 1909.)

GAUCKLER. — De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate. (Thèse de Paris, 1905).

Les modalités histologiques de l'hématolyse et le role de la rate dans l'évolution du pigment sanguin. (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908, nº 7, p. 401).

GILBERT ET CHABROL. — Sur un cas d'ictère acholurique simple avec hémoglobinurie. (*Société de biologie*, 20 mai 1911).

GILBERT, CASTAIGNE ET LEREBOULLET. — Diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires. (*Société de biologie*, 19 mai 1900).

Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine, au cours des cirrhoses pigmentaires (même numéro).

GOUGET. — Leçon sur la cirrhose bronzée. (Leçons de clinique médicale, St-Antoine, 1909-1910, Masson).

GUILLAIN et JEAN TROISIER. — Du rôle des hémolysines en pathologie (Congrès français de médecine de Lyon 1911, 12e session, page 135 à 208).

LABBÉ et BITH. — Le diabète bronzé. (*Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, 1912).

LE PLAY. — Cirrhose hypertrophique alcoolique avec ictère hémolytique et hémorragies intestinales. (*Bulletin de la Société anatomique*, 29 octobre 1909.

LÉVY-VALENSI. — Considérations à propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gazette des hôpitaux*, page 515, 1911.

MAY ETIENNE. — Etude sur les résistances globulaires. Thèse de Paris, 1914.

NOLF. — Article « L'Hémolyse », (dictionnaire de physiologie de Charles Richet, t. VIII, fasc. 2, p. 397-486.)

Les hémolysines au point de vue expérimental. (Congrès français de médecine de Lyon, 1911, 12e session, page 209 à 231.

ŒTTINGER. — Sur un cas d'ictère hémolytique non congénital. Etude des lésions anatomiques. (*Soc. Médicale des hôpitaux de Paris*, 16 octobre 1908, page 391.

ROBIN et NOEL FIESSINGER. — Ictère hémolytique acquis avec fragilité globulaire au cours d'une cirrhose alcoolique. (*Bulletin et Mémoire de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, page 632, 22 mai 1911.

SALIN. — Pathogénie de l'Hémoglobinurie paroxystique à frigore. (Thèse de Paris 1912).

TROISIER (JEAN). — Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline. (Thèse de Paris 1910).

VAQUEZ ET AUBERTIN. — Sur l'anatomie pathologique de l'Ictère hémolytique. (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908.

WIDAL ET ABRAMI. — Types divers d'ictères hémolytiques non congénitaux avec anémie. Recherche de la résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées. *Bulletin et Mémoires de la société médicale des hôpitaux de Paris* p. 1127. Séance du 8 novembre 1907).

WIDAL ET JOLTRAIN. — Blligénie hémolytique locale dans l'hémorragie ménigée. *Comptes-rendus de la Soc. de biologie*, 5 juin 1909, p. 927).

WIDAL, ABRAMI ET BRULÉ. — Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées. *Presse Médicale*, 9 octobre 1907, p. 64).

Hémolyse par fragilité globulaireet hémolyse par action plasmatique. (*Société de biologie*, 19 oct. 1907, Tome II, p. 346.)

Les ictères d'origine hémolytique. (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, Avril 1908, nº 4, p. 193.)

Les ictères hémolytiques acquis. Rapports entre l'hémolyse et la biligénie extra-hépatique. (Congrès français de médecine de Lyon 1911, 12e session, p. 232 à 265.)

WIDAL ET WEISSENBACH. — Technique pour rechercher les iso-hémolysines (*Journal de biologie*, Juillet 1913.